

明 細 書

発明の名称： アミノピラゾロン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたTIP48／TIP49複合体のATPase活性の阻害作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] TIP48 (CGI-46、ECP51、INO80J、REPTIN、RUVBL2、RUVB-LIKE2、RVB2、TIH2、またはTIP49Bと呼ばれる。) およびTIP49 (ECP54、INO80H、NMP238、PONTIN、Pontin52、RUVBL1、RUVB-LIKE1、RVB1、TIH1、またはTIP49Aと呼ばれる。) は、AAA+ (adenosine triphosphatase associated with diverse cellular activities) ATPaseファミリーに分類されるWalker型スーパーファミリーATPaseであり、リング状の多量体を形成して種々のクロマチンリモデリングに関与する蛋白質群、テロメラーゼまたはチューブリン等と複合体を形成し、転写因子による遺伝子発現の調節、DNA損傷修復、テロメラーゼ活性など様々な細胞内分子機構の制御に関与している（非特許文献1 および非特許文献2）。

[0003] 例えば、TIP48／TIP49複合体と相互作用する因子として細胞の癌化を促進するがん遺伝子であるc-Mycが知られている。c-Mycは細胞周期や細胞のアポトーシスに関与する遺伝子の発現を、様々なストレスに応答して誘導する転写因子である。c-Mycは、自身の転写調節機能の異常により細胞の癌化を促進すると考えられており、実際ヒトのリンパ腫ではc-Myc遺伝子の転座または変異が観察されている。これらc-Mycの癌化促進能に関与している要因の1つとして、TIP48／TIP49複

合体のATPase活性が存在する。TIP48/TIP49複合体のATPase活性の阻害によりc-Mycの癌化促進能を抑制されることが報告されている（非特許文献3）。また、TIP48/TIP49複合体と相互作用する細胞の癌化に関わる転写因子群として β -catenin、ATF-2、E2Fファミリーなどが報告されている（非特許文献2）。

TIP48/TIP49は肝臓癌、大腸癌、リンパ腫などの腫瘍組織部で正常組織と比較し、発現が亢進していることが報告されており、TIP48/TIP49の癌化との関連が示唆されている（非特許文献4～6）。

[0004] このようなTIP48/TIP49複合体の機能に着目し、TIP48/TIP49複合体のATPase活性を阻害する物質が抗腫瘍剤の候補であると考えられてきた。例えば、TIP49のATPase活性を阻害する4種類の低分子化合物が報告されている（非特許文献7）。

先行技術文献

非特許文献

- [0005] 非特許文献1: Sci. Signal., 2013, 12, mr1
非特許文献2: Biochim. Biophys. Acta. 2011, 1815, 147-157
非特許文献3: Mol. Cell, 2000, 5, 321-330
非特許文献4: Hepatology, 2009, 50, 1871-1883.
非特許文献5: Oncol. Rep., 2012, 28, 1619-1624
非特許文献6: Jpn. J. Cancer Res. 2002, 93, 894-901
非特許文献7: Biochem. J., 2012, 443, 549-559

発明の概要

発明が解決しようとする課題

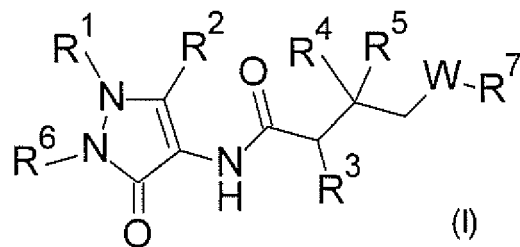
[0006] 本発明は、強力な T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性の阻害作用を有し、抗腫瘍効果を示す、新規な低分子化合物を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、次の (1) ~ (14) に関する。

(1) 一般式 (I)

[0008] [化1]



[0009] [式中、

R¹は、水素原子、下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいC₁~C₆アルキル基、下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいC₂~C₆アルケニル基、または下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいC₂~C₆アルキニル基を示し、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₂~C₆アルケニル基、C₁~C₆アルキル基、または-CR²¹R²²-(CR²³R²⁴)_m-(CR²⁵R²⁶)_n-(CR²⁷R²⁸)_q-R²⁹を示し、

m、n、およびqは、それぞれ独立に、0もしくは1の整数を示し、

(ここで、mが0を示す場合には、nおよびqは0を示し、nが0を示す場合には、qは0を示す)

R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、およびR²⁸は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₆アルキル基、またはC₁~C₆アルコキシ基を示すか、または、

R^{21} と R^{22} 、 R^{23} と R^{24} 、 R^{25} と R^{26} 、および R^{27} と R^{28} は、それぞれ独立に、オキシ基を形成してもよく、

R^{29} は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $-NR^{291}R^{292}$ 、 $-OR^{293}$ 、 $-COR^{294}$ 、または $-SO_2R^{294}$ を示し、

R^{291} 、および R^{292} は、それぞれ独立に、水素原子、1乃至3個のハロゲン原子によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または下記B群から独立に選択される置換基をベンゼン環上に1乃至3個有していてもよいフェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^{293} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環基、および該5員もしくは6員の脂肪族複素環基は、1乃至3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよく、

R^{294} は、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいフェニル基、 $-NR^{296}R^{297}$ 、または $-OR^{293}$ を示し、

R^{296} および R^{297} は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、または、

R^{296} および R^{297} は、 R^{296} と R^{297} が一緒になって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい3員乃至6員の脂肪族複素環を形成してもよく

、

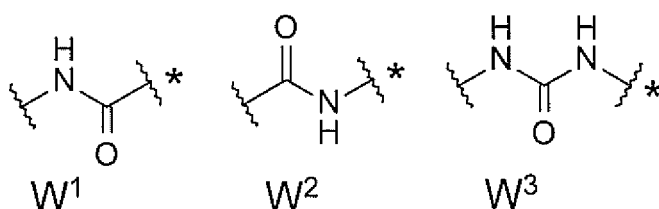
R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルオキシ基を示すか、または、 R^4 および R^5 は、 R^4 と R^5 が一緒になって、3員乃至6員のシクロアルキル環、または、

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、

Wは、下記 W^1 乃至 W^3

[0010] [化2]



[0011] のいずれかを示し（*は R^7 に結合する）、

R^6 は、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至5個有していてもよいフェニル基、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環は、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至4個有していてもよく、

R^7 は、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至5個有していてもよいフェニル基、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至7個有していてもよいナフチル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独

立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい8員乃至10員の二環性の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい8員乃至10員の二環性の環の一部が不飽和である脂肪族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環基、該8員乃至10員の二環性の芳香族複素環基、および該二環性の環の一部が不飽和である脂肪族複素環基は、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至4個有していてもよい。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

A群：水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基

B群：ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

C群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい3員乃至6員の脂肪族複素環基と結合しているオキシ基

D群：ハロゲン原子、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

(2) 前記式(1)において、

R^1 が、水素原子、水酸基およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基

を示す、(1)に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(3) 前記式(1)において、

R^{2a} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $-CR^{21a}R^{22a}-(CR^{23a}R^{24a})_{ma}-$
 $-(CR^{25a}R^{26a})_{na}-(CR^{27a}R^{28a})_{qa}-R^{29a}$ を示し、

ma 、 na 、および qa は、それぞれ独立に、0もしくは1の整数を示し

、

(ここで、 ma が0を示す場合には、 na および qa は0を示し、 na が0を示す場合には、 qa は0を示す)

R^{21a} 、 R^{22a} 、 R^{23a} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 、 R^{26a} 、 R^{27a} 、および R^{28a} は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R^{29a} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $-NR^{291a}R^{292a}$ 、 $-COR^{294a}$ を示し、

R^{291a} および R^{292a} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子および水酸基からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示し、

R^{294a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $-NR^{296a}R^{297a}$ を示し、

R^{296a} および R^{297a} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、または、

R^{296a} および R^{297a} は、 R^{296a} と R^{297a} が一緒になって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい3員乃至6員の脂肪族複素環を形成してもよい、

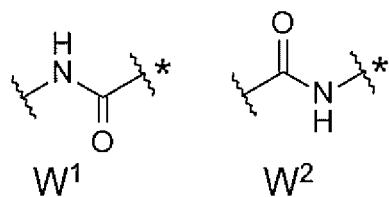
(1)もしくは(2)に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(4) 前記式(1)において、

W が、下記 W^1 もしくは W^2

[0012]

[化3]

[0013] のいずれかを示す（*は R^7 に結合する）

（１）乃至（３）のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（５）前記式（１）において、

R^6 が、フェニル基、またはピリジル基を示す、

（１）乃至（４）のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

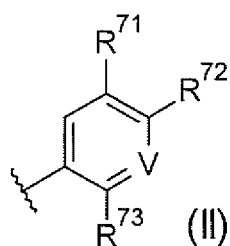
[0014] 該フェニル基および該ピリジル基は、下記Ｅ群から独立に選択される置換基を１個有していてもよい

Ｅ群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

（６）前記式（１）において、

R^7 が、下記式（Ⅱ）

[0015] [化4]



[0016] （式中、

R^{71} は、ハロゲン原子を示し、

R^{72} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R^{73} は、１乃至３個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコ

キシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基を示し、

Vは、窒素原子、または CR^{74} を示し、

R^{74} は、水素原子を示すか、または、

R^{73} と R^{74} が一緒になって、ピリジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、オキサゾール環、またはフラン環を形成してもよく、

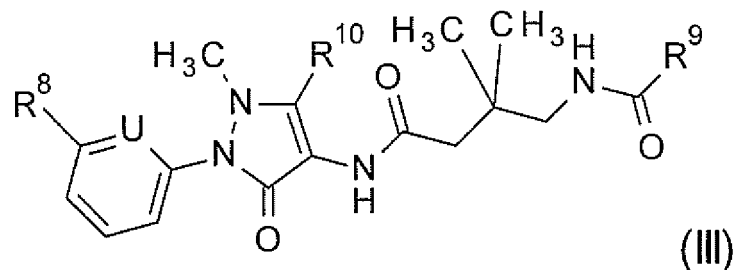
該ピリジン環、該モルホリン環、該テトラヒドロフラン環、該テトラヒドロピラン環、該ジオキサン環、該オキサゾール環、および該フラン環は、下記F群から独立に選択される置換基を環状に1もしくは2個有していてもよい。）

で表される(1)乃至(5)のいずれか1つに記載の化合物またはその薬理許容される塩。

F群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

(7) 一般式 (III)

[0017] [化5]



[0018] [式中、

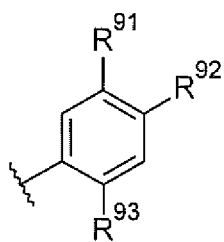
R^8 は、水素原子、またはメチル基を示し、

Uは、CH、または窒素原子を示し、

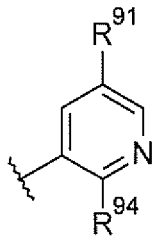
R^9 は、下記式 (VII) 乃至 (IX)

[0019]

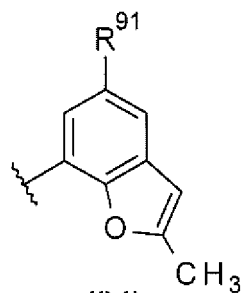
[化6]



(VII)



(VIII)



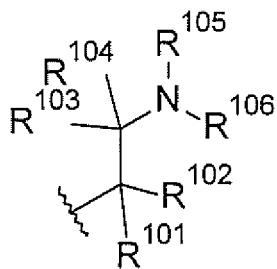
(IX)

[0020] のいずれかを示し、

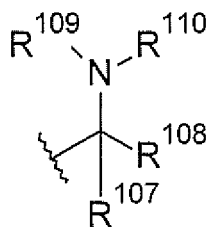
(式中、

 R^{91} は、ハロゲン原子を示し、 R^{92} は、水素原子、またはハロゲン原子を示し、 R^{93} は、メトキシ基、エトキシ基、または2-メトキシエトキシ基を示し、 R^{94} は、メトキシ基、またはエトキシ基を示す) R^{10} は、メチル基、または下記式 (I V) 乃至 (V I)

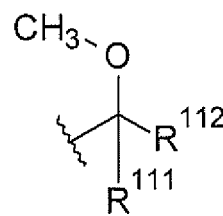
[0021] [化7]



(IV)



(V)



(VI)

[0022] のいずれかを示し、

(式中、

 R^{101} および R^{102} は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、またはメトキシ基を示し、 R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} 、 R^{111} 、および R^{112} は、それぞれ独立に、水素原子、またはメチル基を示す)]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

(8) 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその薬理上許容される塩。

(+) -5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド、

(-) -5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド、

5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド、

5-クロロ-N-[4-({5-[(1R) -2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド、

5-クロロ-N-[4-({5-[(1R) -2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド、

5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{ [5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル) ベンズアミド、

5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{ [5-((1S)

ー１－メトキシエチル)ー１－メチルー３－オキソー２－フェニルー２, ３
ージヒドロー１Ｈ－ピラゾールー４－イル] アミノ}ー２, ２－ジメチルー
４－オキソブチル) ベンズアミド、

５－クロロー２－エトキシー４－フルオローＮ－(４－{ [５－((１Ｒ)
ー１－メトキシエチル)ー１－メチルー３－オキソー２－フェニルー２, ３
ージヒドロー１Ｈ－ピラゾールー４－イル] アミノ}ー２, ２－ジメチルー
４－オキソブチル) ベンズアミド

(９) (１) 乃至 (８) のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上許
容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(１０) (１) 乃至 (８) のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上許
容される塩を有効成分とするＴＩＰ４８／ＴＩＰ４９複合体のＡＴＰａｓｅ
活性阻害剤。

(１１) (１) 乃至 (８) のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上
許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

(１２) 腫瘍が、膀胱癌、乳癌、脳腫瘍、大腸癌、卵巣癌、胃癌、頭頸部癌
、腎臓癌、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓癌、肺癌、脾臓癌、前立
腺癌、皮膚癌、または骨軟部腫瘍である、(１１) の抗腫瘍剤。

(１３) (１) 乃至 (８) のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上
許容される塩を有効成分とする、ＴＩＰ４８／ＴＩＰ４９複合体の発現量の
亢進がみられる腫瘍の治療剤。

(１４) (１) 乃至 (８) のいずれか１つに記載の化合物またはその薬理上
許容される塩を有効成分とする、ＴＩＰ４８／ＴＩＰ４９複合体のＡＴＰａ
ｓｅ活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。

発明を実施するための形態

[0023] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子
、またはヨウ素原子である。

[0024] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、炭素数１乃至６個の直鎖ま
たは分枝鎖アルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル

基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、または4-メチルペンチル基である。

[0025] 本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基である。

[0026] 本発明において、「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、またはシクロヘプチル基である。

[0027] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」は、上記の $C_1 \sim C_6$ アルキル基から形成される $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ、またはイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0028] 本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基」は、上記の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基から形成される $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基を意味する。例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基またはシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

[0029] 本発明において、「フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、1個のフェニル基が置換した上記の $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。例えば、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、または3-フェニルプロピル基等が挙げられる。

[0030] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミ

ノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、またはイソヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0031] 本発明において、「ジC₁~C₆アルキルアミノ基」は、同一または異なる2個の上記C₁~C₆アルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジネオペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、N-ブチル-N-エチルアミノ基、またはN-エチル-N-イソペンチルアミノ基等が挙げられる。

[0032] 本発明において、「C₁~C₆アルキルカルボニル基」は、1個の上記C₁~C₆アルキル基がカルボニル基に置換した基を意味する。例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、またはイソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

[0033] 本発明において、「C₁~C₆アルコキシカルボニル基」は、1個の上記C₁~C₆アルコキシ基がカルボニル基に置換した基を意味する。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0034] 本発明において、「C₁~C₆アルキルカルボニルオキシ基」は、1個の上記C₁~C₆アルキルカルボニル基がオキシ基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基、またはイソプロピルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

[0035] 本発明において、「C₂~C₆アルケニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味する。例えば、ビニル基、アリル基、1-

プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサジエニル基、または1,5-ヘキサジエニル基等が挙げられる。

[0036] 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味する。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサジイニル基、または1,5-ヘキサジイニル基等が挙げられる。

[0037] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が上記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基に置換した基を意味する。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、またはイソプロポキシエチル基等が挙げられる。

[0038] 本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」は、1個の上記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が上記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基に置換した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、プロポキシメトキシ基、イソプロポキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、プロポキシエトキシ基、またはイソプロポキシエトキシ基等が挙げられる。

[0039] 本発明において、「芳香族複素環基」は、環の構成原子にヘテロ原子を含む単環の芳香族化合物から導かれる基を意味する。例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾイル基、イソオキサゾイル基、チアゾイル基、イソチアゾイル基、イミダゾイル基、オキサジアゾイル基、チアジアゾイル基、トリアジニル基、ピラゾイル基、ピリジル基、ピラジリル基、ピリミジニル基、またはピリダジニル基等が挙げられる。

[0040] 本発明において、「脂肪族複素環基」は、環の構成原子にヘテロ原子を含

む単環の脂肪族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、オキシラニル基、アジリジニル基、チラニル基、オキセタニル基、アゼチジル基、チエタニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロチオフエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、またはピペリジニル基等が挙げられる。

[0041] 本発明において、「二環性の芳香族複素環基」は、環の構成原子にヘテロ原子を含む縮合芳香族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ [b] ピリジル基、イミダゾピリジル基、またはベンゾ [c] ピリジル基等が挙げられる。

[0042] 本発明において、「二環性の環の一部が不飽和である脂肪族複素環基」は、環の一部に不飽和結合を有し、環の構成原子にヘテロ原子を含む縮合脂肪族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、インドリル基、2, 3-ジヒドロベンゾフリル基、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、ベンゾピラニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジリル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ基、または4H-1, 4-ベンゾキサジリル基等が挙げられる。

[0043] 本発明において、「腫瘍」は、悪性腫瘍に限られずあらゆる種類の腫瘍を含み、例えば、カルシノーマ、肉腫、良性腫瘍などを含む。特に、悪性腫瘍については「癌」と表現する場合もある。

[0044] 本発明において、「TIP48/TIP49複合体の発現の亢進」とは、TIP48遺伝子またはTIP49遺伝子のmRNA発現量および蛋白質の発現量が、遺伝子転写活性の亢進や翻訳促進、蛋白質の分解抑制、蛋白質の安定化の向上などにより増加していることを言う。

[0045] 本発明において、「TIP48/TIP49複合体のATPase活性」

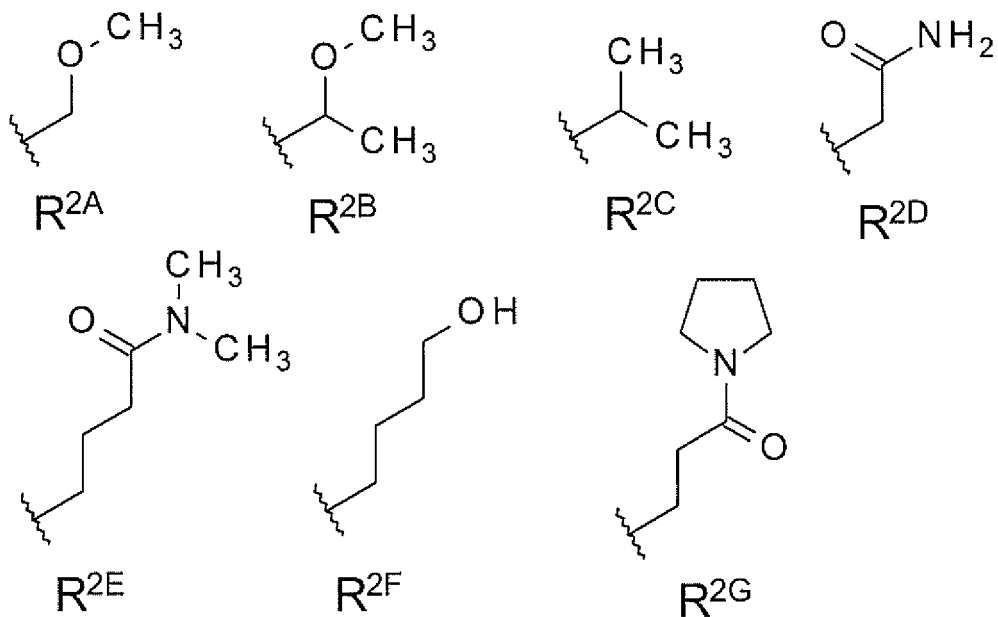
とは、T I P 4 8 蛋白質およびT I P 4 9 蛋白質の共存在下で示すA T Pの加水分解を触媒する酵素活性のことを言う。

[0046] 次に、一般式（I）の好適な各置換基について説明する。

[0047] R^1 は、好適には、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、モルホリノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アゼチジノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。より好適には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-アゼチジノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、または2-モルホリノエチル基である。さらに好適には、メチル基である。

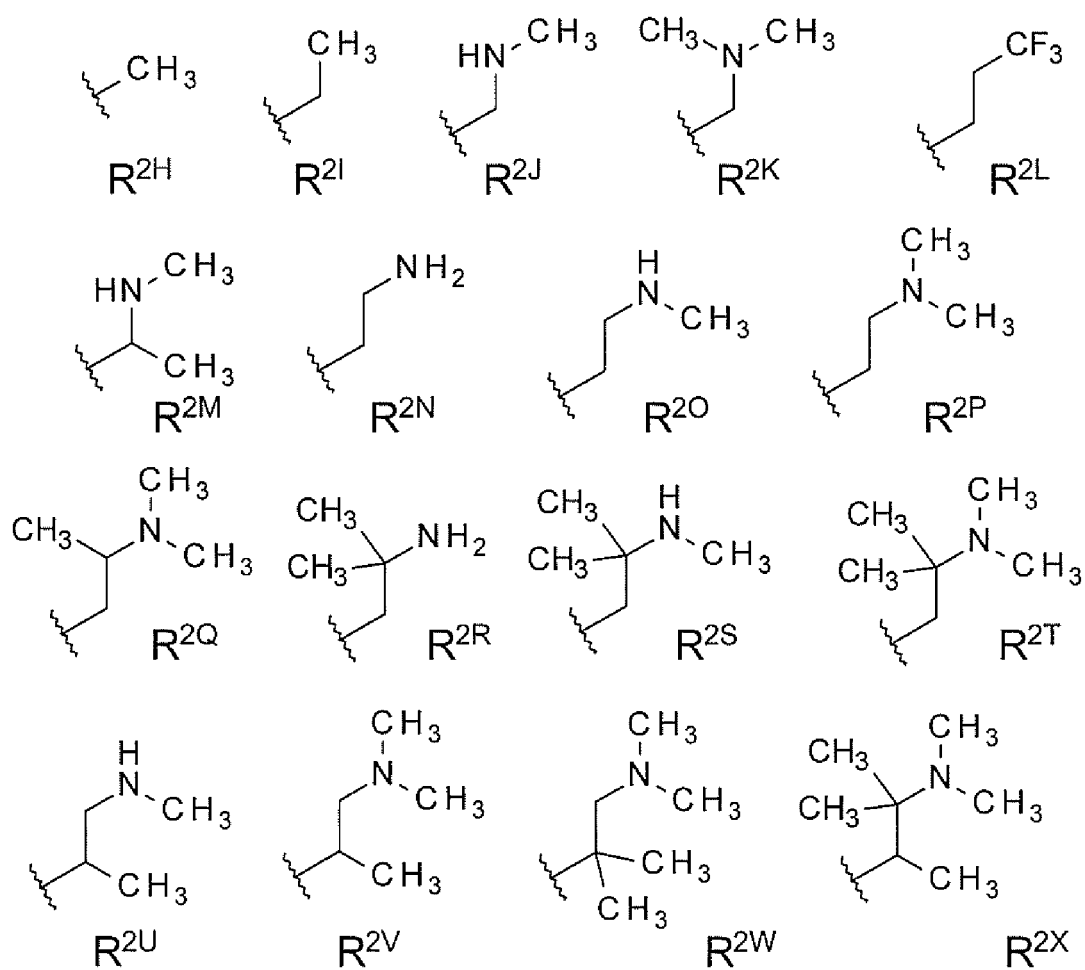
[0048] R^2 は、好適には、下記 R^{2A} 乃至 R^{2G} のいずれかである。

[0049] [化8-1]



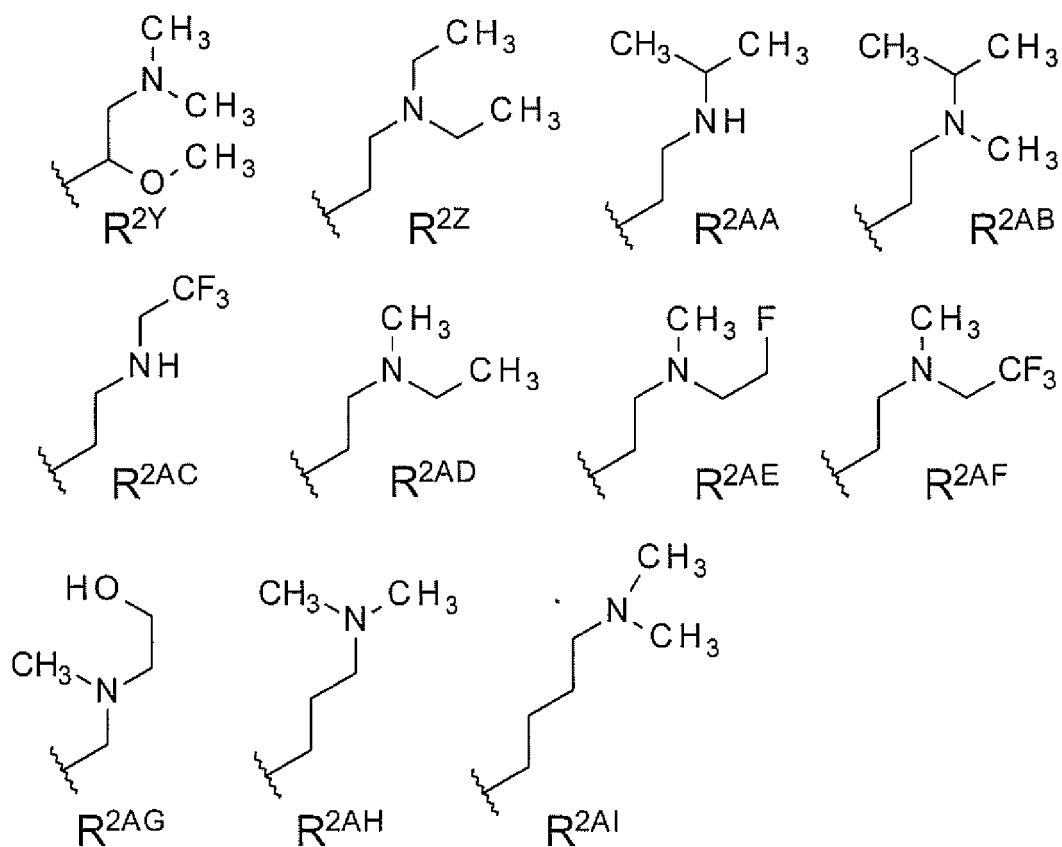
[0050]

[化8-2]



[0051]

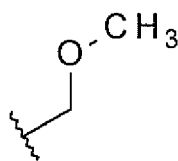
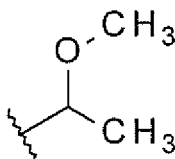
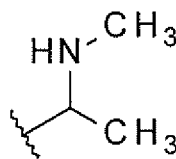
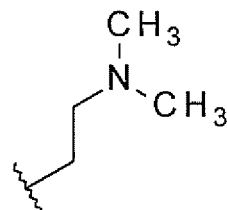
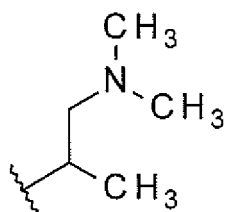
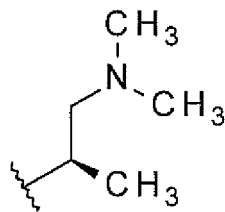
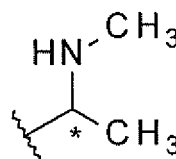
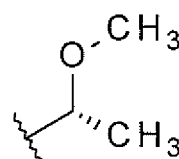
[化8-3]



[0052] より好適には、下記 R^{2A}、R^{2B}、R^{2M}、R^{2P}、R^{2V}、R^{2AK}、R^{2AL}、または R^{2AM}のいずれかである。

[0053]

[化9]

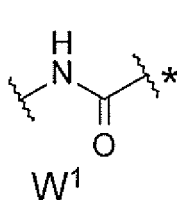
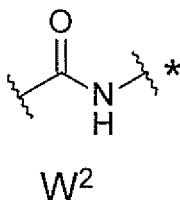
R^{2A}R^{2B}R^{2M}R^{2P}R^{2V}R^{2AK}R^{2AL}R^{2AM}

[0054] R³は、好適には、水素原子、フッ素原子、水酸基、またはメチル基である。より好適には、水素原子である。

[0055] R⁴およびR⁵は、好適には、それぞれ独立に、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁～C₆アルキル基である。より好適には、R⁴およびR⁵のいずれもがメチル基である。

[0056] Wは、好適には、下記W¹またはW²のいずれかである。*はR⁷に結合する。

[0057] [化10]

W¹W²

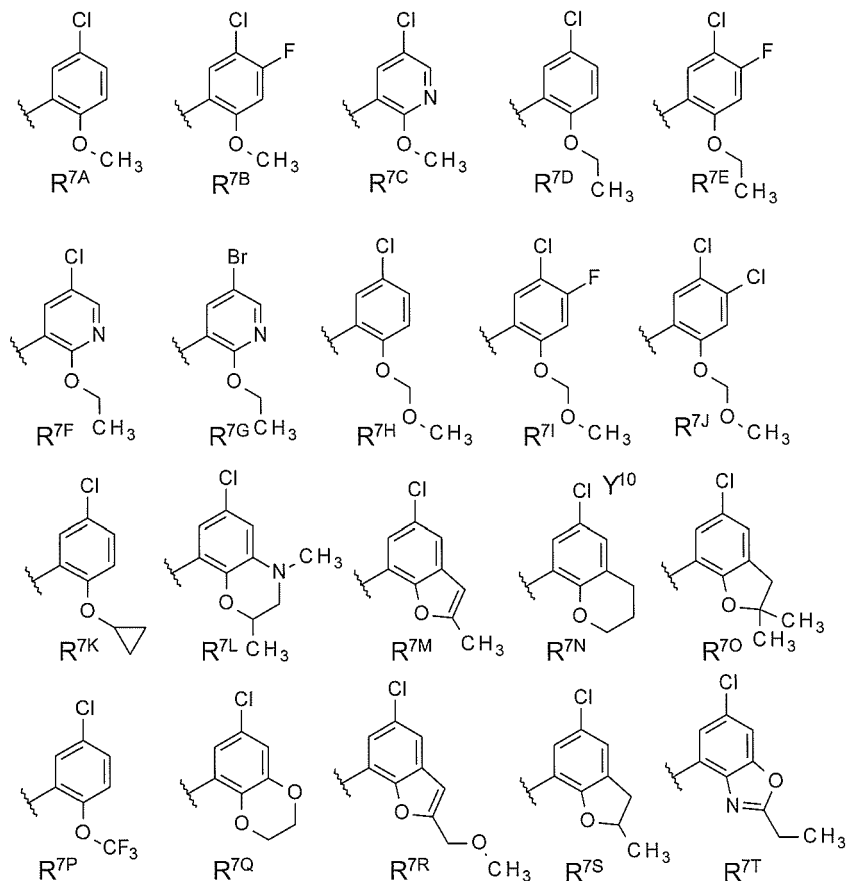
[0058] より好適には、W¹である。

[0059] R⁶は、好適には、フェニル基、2-ピリジル基、2-フルオロフェニル基、6-クロロ-2-ピリジル基、3-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-トリフルオロフェニル基、6-メチル-2-ピリジル基、また

は4-メトキシ-2-ピリジル基である。より好適には、フェニル基または6-メチル-2-ピリジル基である。さらに好適には、フェニル基である。

[0060] R^7 は、好適には、下記 R^{7A} 乃至 R^{7T} のいずれかである。

[0061] [化11]



[0062] より好適には、 R^{7D} 、 R^{7E} 、 R^{7F} 、 R^{7H} 、または R^{7M} のいずれかである。さらに好適には、 R^{7D} 、 R^{7E} 、または R^{7F} のいずれかである。

[0063] 一般式(1)の好適な各置換基の組み合わせとしては、

R^1 が、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、モルホリノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アゼチジノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。より好適には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-アゼチジノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、または2-モルホリノエチル基であり、

R^2 が、 R^{2A} 乃至 R^{2A1} のいずれかであり、

R^3 が、水素原子、フッ素原子、水酸基、またはメチル基であり、
 R^4 および R^5 が、いずれもメチル基であり、
 R^6 が、フェニル基、2-ピリジル基、2-フルオロフェニル基、6-クロロ-2-ピリジル基、2-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-トリフルオロフェニル基、6-メチル-2-ピリジル基、または4-メトキシ-2-ピリジル基であり、
 R^7 が、 R^{7A} 乃至 R^{7T} のいずれかである。

[0064] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。医薬的に許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式(1)で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0065] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0066] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0067] 本発明の一般式(1)で表される化合物又はその塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0068] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその薬理上許容される塩は

、全ての異性体（ジアステレオ異性体、光学異性体、幾何異性体、回轉異性体等）が包含される。

[0069] 本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0070] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0071] T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性は、下記の試験例1および2に記載される A T P a s e アッセイを用いて測定することが可能である。例えば、T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性は、下記の試験例に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下で、組換えヒト T I P 4 8 および T I P 4 9 タンパク質（以下、r T I P 4 8 および r T I P 4 9 と称する）および A T P を用い、T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性にて加水分解されて生成した A D P 量を A D P - G l o により測定することで検出することができる。あるいは、T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性は、例えば J. M o l. B i o l. 3 6 6, 1 7 2 - 1 7 9 (2 0 0 7) に記載されている方法を実施すればよい。

[0072] 本発明の化合物の細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、例えば、下記の試験例3に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下にお

ける細胞の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ ーチミジンの取り込み試験、BrdU法またはMTTアッセイ等が挙げられる。

[0073] また、*in vivo*での抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物を経口投与、静脈内投与等し、数日～数週間後に、薬剤無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより本発明の*in vivo*での抗腫瘍活性を確認することができる。

[0074] 本発明の化合物は、腫瘍、例えば、膀胱癌、乳癌、脳腫瘍、大腸癌、卵巣癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、または骨軟部腫瘍の治療に使用することである。

[0075] TIP48/TIP49複合体は、癌の増殖、生存等に関与していることが示唆されていることから、本発明の化合物は、TIP48/TIP49の発現が亢進している腫瘍に対して用いることが好ましい。TIP48/TIP49の発現が亢進している腫瘍としては、肝臓癌、大腸癌、リンパ腫等が知られている。

TIP48/TIP49の発現が亢進しているかは、患者の披検組織（例えば、採血、生検等により採取）の中のTIP48/TIP49をサザンブロット、ノーザンブロット、ウエスタンブロット、ELISA、DNAチップ、FISHアッセイ、組織免疫染色、その他公知の遺伝子解析法（例えば、PCR、LCR (Ligase chain reaction)、SDA (Strand displacement amplification)、NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification)、ICAN (Isothermal and chimeric primer-initiated ampli

f i c a t i o n)、LAMP法 (L o o p - m e d i a t e d i s o t h e r n a l a m p l i f i c a t i o n) 等}等を用いた解析、病理学的手法等公知の方法を用いて確認することができる。

本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM (生物学的応答性制御物質)、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0076] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードN - オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0077] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6 -メルカプトプリン、6 -チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0078] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、THP - アドリアマイシン、4' - エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンA₃ またはアクチノマイシンD 等が挙げられる。

[0079] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカアルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセ

ル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0080] B R Mとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

[0081] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

[0082] ビタミンとしては、例えば、ビタミンCまたはビタミンA等が挙げられる。

[0083] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ等が挙げられる。

[0084] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられる。

[0085] 次に、一般式 (I) で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。一般式 (I) で表される化合物及びその製造中間体は、以下に述べる種々の公知の反応を利用して製造することができる。その際、原料又は中間体の段階で官能基を適当な保護基で保護する場合がある。このような官能基としては、例えば水酸基、カルボキシ基、アミノ基等を挙げることができ、保護基の種

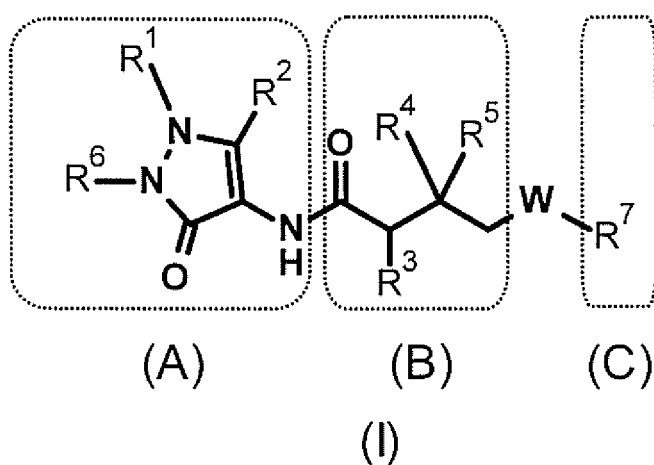
類、並びにそれらの保護基の導入と除去の条件は、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006) に記載のものを参考にすることができる。

製造法

一般式 (I) で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を適当な保護基で保護して行うことができ、保護基の種類は特に限定されない。

一般式 (I)

[0086] [化12]

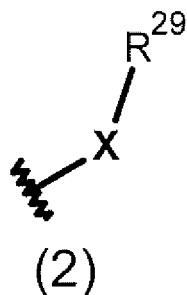


[0087] 一般式 (I) 中、 R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基ではない場合、一般式 (2) で表わすことができる。X は $-CR^{21}R^{22}-(CR^{23}R^{24})_m-(CR^{25}R^{26})_n-(CR^{27}R^{28})_q-$ を表し、 m 、 n 、 q 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、および R^{28} は、前述と同義である。

一般式 (2)

[0088]

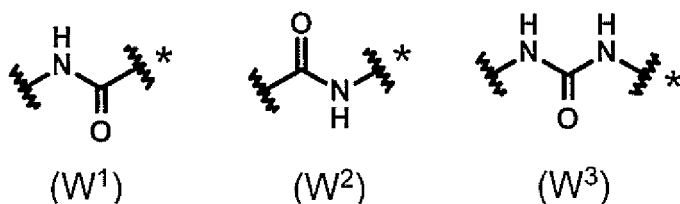
[化13]



[0089] 主な合成手順としては、一般式(1)に示される部位(B)と部位(C)の間でWを構築し、その複合体と部位(A)を結合させる方法、または部位(A)と部位(B)を初めにアミド結合し、次に部位(C)との間にWを構築する方法等、が挙げられるが、特に限定されない。

一般式(1)中の部分構造W(3) (*はR⁷に結合する)

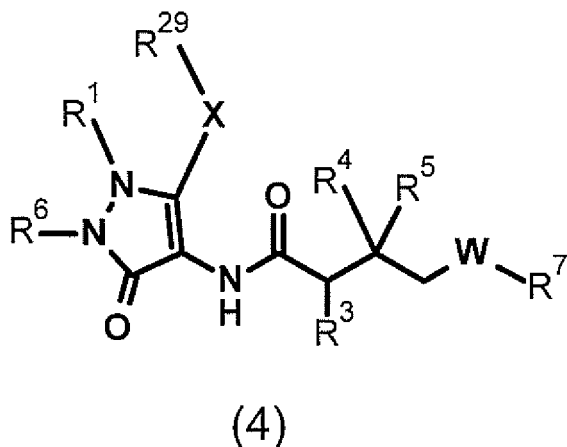
[0090] [化14]



[0091] 即ち、一般式(1)は一般式(4)のように表すことができる。

一般式(4)

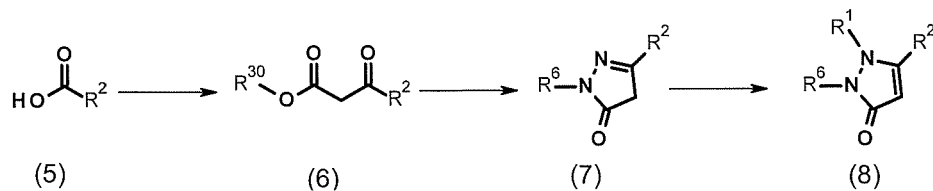
[0092] [化15]



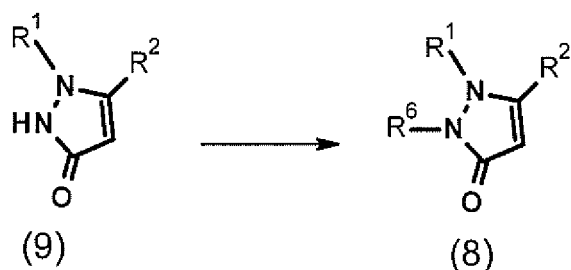
[0093] [製造法 1]

まず、部位（A）を構成するアミノピラズロン誘導体（12）の合成について説明する。

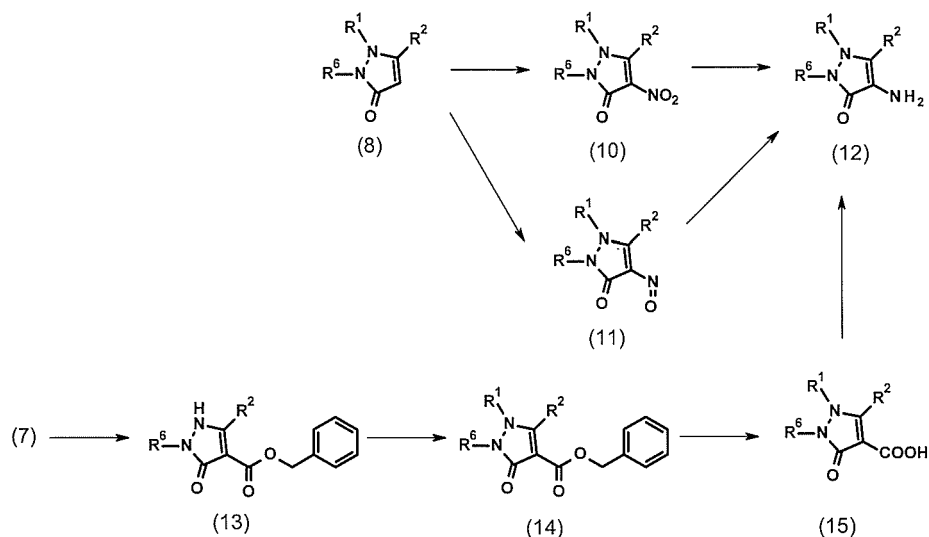
[0094] [化16]



[0095] [化17]



[0096] [化18]



[0097] [式中、R¹、R²およびR⁶は前述と同義である。R³⁰はカルボキシ基の保護基であり、この場合メチルやエチルなどの低級アルキル基が好ましい。]

化合物 (6) の合成

化合物（６）に相当する市販品が存在する場合、利用することができる。化

化合物（６）に相当する市販品は、例えば、東京化成工業株式会社等より購入することができる。市販品が存在しない場合、市販のカルボン酸または適宜合成したカルボン酸（５）を活性化し、マロン酸モノエステルと塩化マグネシウム存在下、反応させることで得ることができる。カルボン酸の活性化の方法としては、１，１′-カルボニルジイミダゾールを用いる方法や、酸クロリドを経由する方法を挙げることができる。反応は必要に応じて塩基を添加することができ、塩基としては、例えばトリエチルアミン等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

化合物（５）のR²に無保護のアミノ基が存在する場合、アミノ基に対して、保護基を導入してから、上記条件に付することで、化合物（６）を得ることができる。保護基導入の条件は保護基によって異なるが、たとえば保護基がtert-ブトキシカルボニル基またはトリフルオロアセチル基等である場合、対応する酸無水物と塩基存在または非存在下アミノ基と反応させて導入することができる。塩基を用いる場合は、トリエチルアミン、ピリジン等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、０℃から１００℃までの範囲である。保護基がベンゾイル基やトシル基等の場合、塩基存在下対応する酸クロリドとアミノ基とを反応させて導入することができる。塩基を用いる場合は、トリエチルアミン、ピリジン等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限

定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

化合物（７）の合成

化合物（６）と適切なヒドラジン誘導体とを塩基存在下または非存在下反応させることで得ることができる。適切なヒドラジン誘導体は、例えば、東京化成工業株式会社等より購入することができる。反応に用いられる溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。塩基を用いる場合、用いられる塩基としては炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド等、を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C から 180°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 150°C までの範囲である。

化合物（８）の合成

化合物（７）とハロゲン化アルキルまたはジアルキル硫酸、アルキルトリフルオロメタンスルホネート等を反応させることで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 180°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 150°C までの範囲である。

[0098] また、化合物（８）は化合物（７）をホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはアゾジカルボン酸アミド存在下、対応するアルコールと反応させることで得ることができる。用いられるホスフィンとしては、トリフェニルホスフィンやトリ-*n*-ブチルホスフィン等、を挙げることができる。用いられるアゾジカルボン酸エステルまたはアゾジカルボン酸アミドとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、 $1,1'$ -（アゾジカルボニル）ジピペリジン等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等、または

、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

[0099] 化合物(8)は化合物(9)から銅触媒およびリガンド、塩基存在下、適切なハロゲン化アリールと反応させることで得ることもできる。化合物(9)は、例えば、WO2007/10015に示される方法等により合成するか、Enamine社等より購入することができる。用いられる銅触媒としては、ヨウ化銅等を挙げることができる。リガンドとしては、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン等を、塩基としては炭酸カリウムや炭酸ナトリウム等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常室温付近から 200°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 180°C までの範囲である。

化合物(10)の合成

化合物(8)を硝酸または硝石等のニトロ化剤と反応させることで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。また、硝酸を用いる場合は、硝酸を溶媒の代わりにすることも可能である。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 -20°C から 100°C までの範囲である。 R^2 に酸性条件に不安定な保護基が存在する場合、この時点でまず酸性条件に安定な保護基に付け替え、前述の方法でニトロ化を行うこともできる。

化合物(10)からの化合物(12)の合成

化合物(10)を溶媒に溶解または懸濁した状態で、パラジウム炭素等の還元触媒を加え、水素雰囲気下反応させることにより、還元することで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等、または、これらの

混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。

化合物(12)が不斉炭素を有するラセミ化合物の場合、この時点で適当な条件下、液体クロマトグラフィーでキラルカラムを使用して光学分割することも可能であり、または、これ以降の段階で分割することも可能である。

化合物(11)の合成

化合物(8)を酸性条件下亜硝酸ナトリウムと反応させるか、有機溶媒中亜硝酸アルキルと反応させることで得ることができる。用いられる亜硝酸アルキルとしては、亜硝酸tert-ブチルまたは亜硝酸イソアミル等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、亜硝酸ナトリウムを使用する場合、塩酸、酢酸、硫酸等、またはこれらと水、アルコール等の混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。亜硝酸アルキルを使用する場合は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 -20°C から 100°C までの範囲である。 R^2 に酸性条件に不安定な保護基が存在する場合、この時点でまず酸性条件に安定な保護基に付け替え、前述の方法でニトロソ化を行うこともできる。

化合物(11)からの化合物(12)の合成

化合物(11)を酸性条件下、金属と共存させることにより、得ることができる。用いられる金属としては、錫または亜鉛等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、塩酸、エタノールおよび水の混合溶媒、または酢酸等、が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

[0100] 化合物(12)は、化合物(11)を溶媒に溶解または懸濁した状態で、パラジウム炭素等の還元触媒を加え、水素雰囲気下反応させることにより、

還元することで得ることもできる。反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から100℃までの範囲である。

化合物(12)が不斉炭素を有するラセミ化合物の場合、この時点で適当な条件下、液体クロマトグラフィーでキラルカラムを使用して光学分割することも可能であり、または、これ以降の段階で分割することも可能である。

化合物(13)の合成

化合物(7)を水酸化カルシウム存在下、クロロギ酸ベンジルと反応させることで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から150℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。

化合物(14)の合成

化合物(14)は化合物(13)に、上記化合物(7)から化合物(8)への製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

化合物(15)の合成

化合物(14)を溶媒に溶解または懸濁した状態で、パラジウム炭素等の還元触媒を加え、水素雰囲気下反応させることにより、脱保護することで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から100℃までの範囲である。

化合物(15)からの化合物(12)の合成

化合物(15)を塩基性条件下、ジフェニルリン酸アジドと反応させるこ

とで得ることができる。用いられる塩基はトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 150°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 150°C までの範囲である。

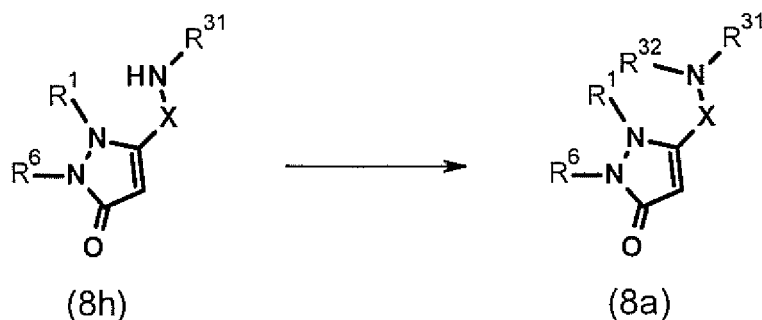
化合物(12)が不斉炭素を有するラセミ化合物の場合、この時点で適当な条件下、液体クロマトグラフィーでキラルカラムを使用して光学分割することも可能であり、または、これ以降の段階で分割することも可能である。

[0101]

[製造法2]

化合物(8)で、 R^2 が一般式(2)で表され、 R^{29} が保護基 R^{31} によりモノ置換されたアミノ基である場合(8h)、以下のような方法でそのアミノ基に低級アルキル基を導入することが可能である。

[0102] [化19]



[0103] [式中、 R^{31} はアミノ基の保護基を、 R^{32} は低級アルキル基を意味する。 X 、 R^1 および R^6 は前述と同義である。]

アミノ基の保護基としては、tert-ブトキシカルボニル基に代表されるカルバメート基、アセチル基やトリフルオロアセチル基に代表されるアルカノイル基、ベンジル基に代表されるアラルキル基、ベンゾイル基に代表されるアリールカルボニル基、トシル基に代表されるスルフォニル基などが挙げられる。

化合物（８a）の合成

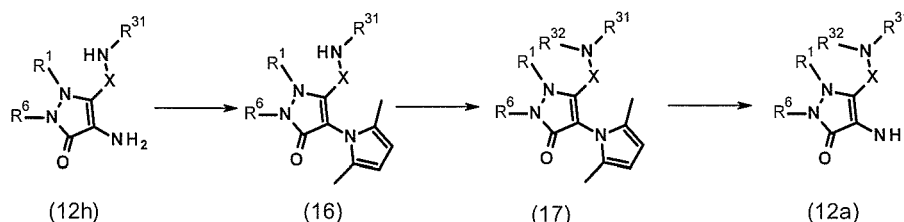
化合物（８h）を塩基存在下、適当なハロゲン化アルキルと反応させることで得ることができる。用いる塩基としては、炭酸カリウム等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

[0104]

〔製造法３〕

化合物（１２）で、 R^2 が一般式（２）で表され、 R^{29} が保護基 R^{31} によりモノ置換されたアミノ基である場合（１２h）、以下のような方法でそのアミノ基に低級アルキル基を導入することが可能である。

[0105] [化20]



[0106] [式中、 R^{31} はアミノ基の保護基を、 R^{32} は低級アルキル基を意味し、前述と同義である。X、 R^1 および R^6 は前記と同義である。]

化合物（１６）の合成

化合物（１２h）を酸触媒存在下、アセトニルアセトンと反応させることで得ることができる。酸触媒としては、トシル酸等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、ベンゼン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

化合物（１７）の合成

化合物（１６）を塩基存在下、ハロゲン化アルキルと反応させることで得ることができる。塩基としては水素化ナトリウム等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、０℃から１００℃までの範囲である。

化合物（１２ａ）の合成

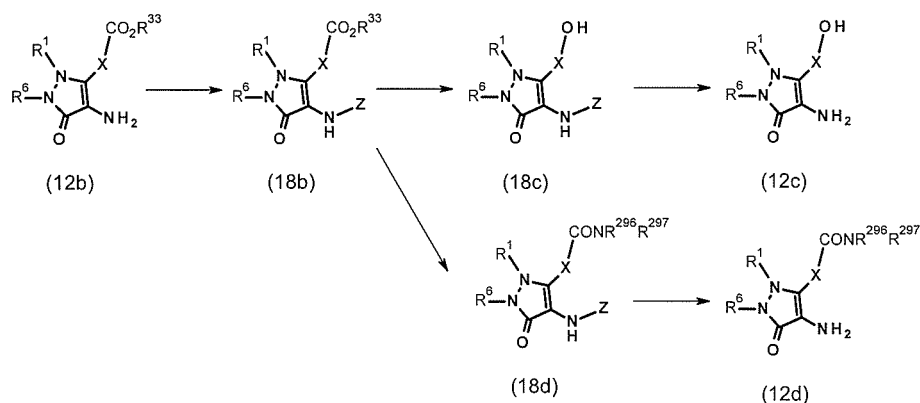
化合物（１７）を塩基存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることで得ることができる。塩基としてはトリエチルアミン等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、エタノール、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１５０℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温から１５０℃までの範囲である。

[0107]

[製造法４]

化合物（１２）で、 R^2 が一般式（２）で表され、 R^{29} が $-CO_2R^{33}$ である場合（１２ｂ）、以下のような方法で化合物（１２ｃ）や化合物（１２ｄ）に変換が可能である。

[0108] [化21]



[0109] [式中、Zはベンジルオキシカルボニル基を表す。X、R¹、R⁶、R²⁹⁶、R²⁹⁷、は前述と同義である。]

R³³はカルボキシル基の保護基であり、この場合、メチルまたはエチル等の低級アルキルが好ましい。

化合物(18b)の合成

化合物(12b)をベンジルオキシカルボニルクロリドと塩基存在下反応させることで得ることができる。用いられる塩基としては、N、N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等、を挙げることができる。用いられる反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。

化合物(18c)の合成

化合物(18b)を還元剤で還元することで得ることができる。用いられる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウム等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、-78℃から室温付近までの範囲である。

[0110] 化合物(18c)は化合物(18b)のエステル基を加水分解してカルボキシル基にした後、酸クロリドに変換後、還元剤で還元することで得ることもできる。エステルの加水分解条件はR⁶によって異なるが、R⁶が、メチル基、エチル基等の場合、化合物(18b)を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、または、カリウム*tert*-ブトキシド等の塩基、あるいは塩酸、p-トルエンスルホン酸等と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水

、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。カルボキシル基から酸クロリドへの変換試薬としては、塩化チオニルまたは塩化オキサリル等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。酸クロリドからアルコールへの還元剤としては、水素化ホウ素リチウム等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 -78°C から 50°C までの範囲である。

化合物(12c)の合成

化合物(12c)は化合物(18c)に対し、上記化合物(15)の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

化合物(18d)の合成

化合物(18b)のエステル基を加水分解してカルボン酸とした後、縮合剤存在下、適当なアミンと反応させることで得ることができる。エステルの加水分解の条件は上記化合物(18c)の製造法内に示したとおりである。用いる縮合剤としては、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン(DMT-MM)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)等を挙げることができる。

、溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から100℃までの範囲である。

[0111] また、化合物（18d）はカルボキシ基を酸クロリドに変換した後、アミンと塩基存在下反応させることによって得ることができる。酸クロリドは上記化合物（18c）の製造法に記載した反応条件から適宜選択して用いることにより得ることができる。用いる塩基としては、トリエチルアミンまたはピリジン等を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。

化合物（12d）の合成

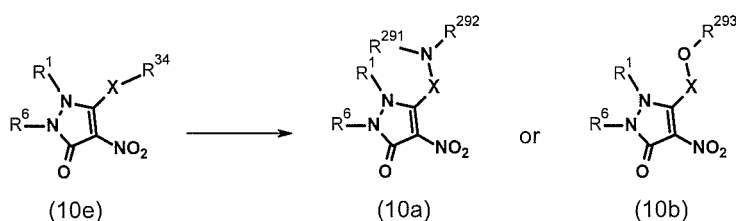
化合物（12d）は化合物（18d）に対し、上記化合物（15）の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

[0112]

[製造法5]

化合物（10）で、R²に適当な脱離基が含まれるまたは導入された場合（10e）、以下のような方法で化合物（10a）や化合物（10b）に変換が可能である。

[0113] [化22]



[0114] [式中、 R^{34} はフルオロ基以外のハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。 X 、 R^1 、 R^6 、 R^{291} 、 R^{292} および R^{293} は前述と同義である。]

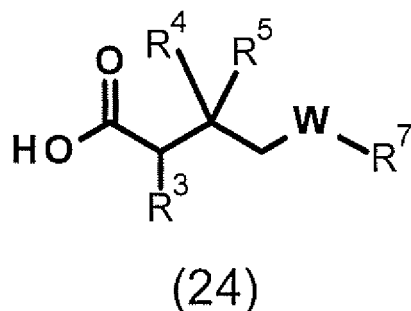
化合物(10a)および化合物(10b)の合成

化合物(10e)と適当なアミンまたはアルコールを塩基存在下反応させることで得ることができる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン、炭酸カリウム等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

[0115]

次に、カルボン酸誘導体(24)の合成について説明する。

[0116] [化23]

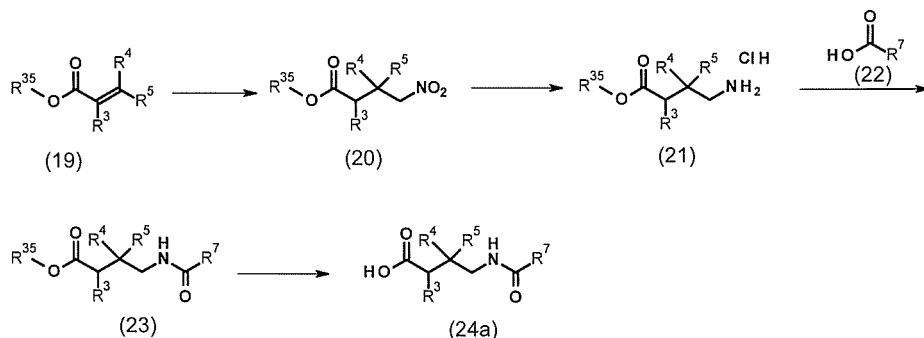


[0117] [製造法6]

まず、一般式(24)において、 W が前述の W^1 で表される化合物(24a)の製造法について説明する。

[0118]

[化24]



[0119] [式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^7 は前述と同義である。 R^{35} は、カルボキシ基の保護基を意味する。]

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。

化合物(20)の合成

化合物(19)およびニトロメタンを塩基存在下反応させることにより得ることができる。化合物(19)は、例えば、東京化成工業社より購入するか、適宜市販の化合物から合成したものをを用いることができる。用いられる塩基としては1, 8-ジアザビシクロ(5, 4, 0)-7-ウンデセン等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 $-78^{\circ}C$ から $150^{\circ}C$ もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から $100^{\circ}C$ までの範囲である。

化合物(21)の合成

化合物(20)を鉄粉存在下、塩化アンモニウムと共存させることにより得ることができる。反応に用いられる溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、水等、またはこれらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常 $-78^{\circ}C$ から $150^{\circ}C$ もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から $100^{\circ}C$ までの範囲である。

[0120] また、化合物（２１）は化合物（２０）を溶媒に溶解または懸濁した状態で、パラジウム炭素等の還元触媒を加え、水素雰囲気下圧をかけて反応させることにより、還元することで得ることができる。反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

[0121] 化合物（２１）で精製が必要な場合、たとえば、アミノ基を任意の保護基で保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、脱保護をする方法が挙げられる。

化合物（２３）の合成

化合物（２１）および化合物（２２）を縮合剤存在下反応させることにより得ることができる。化合物（２２）は、例えば、東京化成工業社より購入するか、適宜市販の化合物から合成したものをを用いることができる。用いる縮合剤としては、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト（HATU）、4-（4，6-ジメトキシ-1，3，5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリン（DMT-MM）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（WSC）等を挙げることができ、溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

[0122] また、化合物（２３）は化合物（２１）と、化合物（２２）のカルボキシル基を酸クロリドに変換した化合物とを塩基存在下反応させることによって得ることができる。反応条件は上記化合物（１８c）および（１８d）の製造法内に記載した同種反応の反応条件から適宜選択して用いることができ

る。

化合物（24 a）の合成

保護基 R^{35} の脱離工程である。

[0123] R^{35} の種類によって脱保護の反応条件は異なるが、加水分解すればよく、 R^{35} が、メチル基、エチル基、ベンジル基等の場合、化合物（23）を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、または、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基、あるいは塩酸、p-トルエンスルホン酸等と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。

[0124] R^{35} が *tert*-ブチル基等の場合、化合物（23）を、トリフルオロ酢酸または塩酸等と処理することが望ましい。ここで反応に用いられる溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは -20°C から 100°C 付近までの範囲である。

R^{35} がベンジル基等の場合、化合物（23）に対し、上記化合物（15）の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

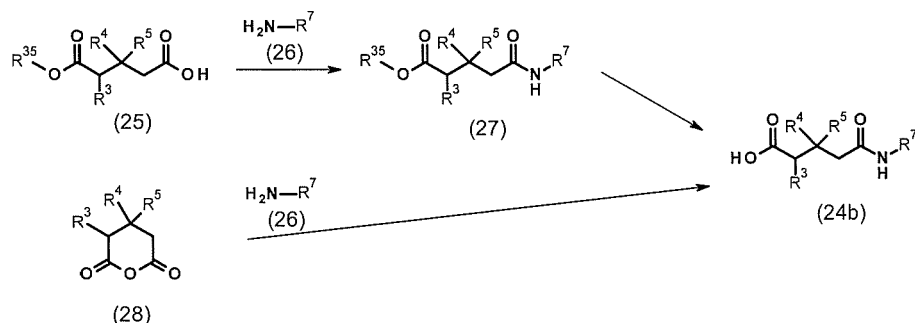
[0125]

[製造法 7]

次に、一般式（24）において、Wが前述の W^2 で表される化合物（24 b）の製造法について説明する。

[0126]

[化25]



[0127] [式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^7 は前述と同義である。 R^{35} は、カルボキシル基の保護基を意味する。]

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。

化合物(27)の合成

化合物(27)は、化合物(25)と化合物(26)とを縮合剤存在下反応させることによって、または、化合物(26)と化合物(25)のカルボキシル基を酸クロリドに変換した化合物とを塩基存在下反応させることによって得ることができる。化合物(25)は、ENAMINE社等から購入するか、適宜合成したものを用いることができる。化合物(26)は、東京化成工業株式会社等から購入するか、適宜合成したものを用いることができる。反応条件は上記化合物(23)および(18c)、(18d)の製造法内に記載した同種反応の反応条件から適宜選択して用いることができる。

化合物(27)からの化合物(24b)の合成

保護基 R^{35} の脱離工程である。

[0128] 化合物(24b)は化合物(27)に対し、上記化合物(24a)の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

化合物(28)からの化合物(24b)の合成

化合物(24b)は、化合物(28)のような市販品のまたは適宜合成した酸無水物と化合物(26)とを塩基存在下、反応させることでも得ること

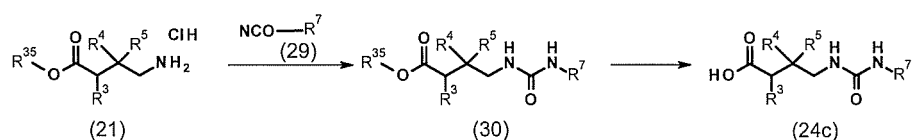
ができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン等、を挙げることができる。ここで反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは室温付近から 100°C までの範囲である。

[0129]

[製造法 8]

次に、一般式(24)において、Wが前述の W^3 で表される化合物(24c)の製造法について説明する。

[0130] [化26]



[0131] [式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^7 は前述と同義である。 R^{35} は、カルボキシル基の保護基を意味する。]

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。

化合物(30)の合成

化合物(21)にイソシアネート(29)を反応させることで得ることができる。化合物(29)はシグマアルドリッチ社等から購入するか、適宜市販の化合物から合成したものを用いることができる。合成したここで反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは室温付近から 100°C までの範囲である。

化合物(24c)の合成

保護基 R^{35} の脱離工程である。

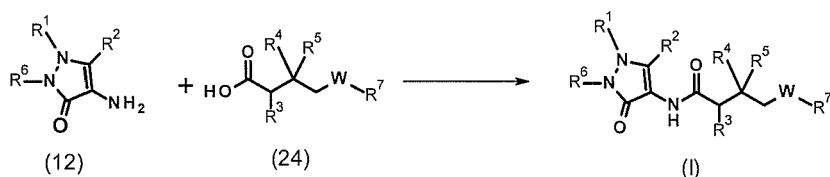
化合物（２４ｃ）は化合物（３０）に対し、上記化合物（２４ａ）の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

[0132]

[製造法 9]

次に、化合物（１２）および化合物（２４）を用いた一般式（１）で表される化合物の合成について説明する。

[0133] [化27]



[0134] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびWは前述と同義である。]

化合物（１）の合成

化合物（１２）および化合物（２４）とを、縮合剤存在下反応させることにより得ることができる。用いる縮合剤としては、 $\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'$ 、 $\text{-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト}$ （HATU）、 $4-(4, 6\text{-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル})-4\text{-メチルモルホリン}$ （DMT-MM）等を挙げることができ、溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、 N, N -ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。

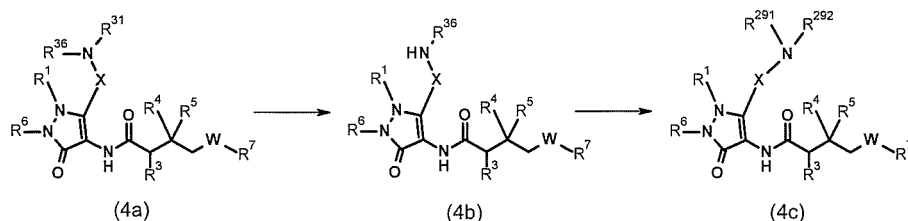
一般式（１）の化合物は、化合物（１２）および部位（Ｂ）とを上記条件で縮合させた後、製造法６～８からの適当な条件を適宜選択して部位（Ｃ）と縮合することでも得ることができる。

[0135]

[製造法 10]

一般式 (1) の R^2 が一般式 (2) で表され、且つ R^{29} が保護基 R^{31} により置換されたアミノ基である場合 (4a)、その保護基を脱保護することが可能であり、さらに脱保護されたアミノ基をアルキル基等で修飾して、(4b) または (4c) とすることが可能である。

[0136] [化28]



[0137] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{291} 、 R^{292} 、 W および X は前述と同義である。 R^{31} はアミノ基の保護基を意味し、前述と同義である。 R^3 は水素原子、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、「ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基または「ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」から独立に選択される置換基をベンゼン環上に1乃至3個有していてもよいフェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。]

化合物 (4b) の合成

化合物 (4a) の保護基 R^{31} の脱保護の過程である。保護基 R^{31} の種類によって脱保護の反応条件は異なるが、 R^{31} がたとえば *tert*-ブトキシカルボニル基であった場合、塩酸またはトリフルオロ酢酸で処理することによって脱保護できる。ここで用いられる溶媒は、ジオキサン、酢酸エチル、塩化メチレン等、または、これらの混合溶媒があげられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。また、 R^{31} がたとえばトリフルオロアセチル基であった場合、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基と処理することによって脱保護できる。ここで用いられる溶媒

は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒があげられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。R³¹がベンジル基等のアラルキル基であった場合、パラジウム触媒存在下、接触水素還元反応によって脱保護するか、トリフルオロ酢酸等の強酸で処理することにより脱保護することができる。接触水素還元反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール等、を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。強酸処理の場合用いられる溶媒としては、塩化メチレンまたは無溶媒等、を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。

化合物（4 c）の合成

化合物（4 b）を還元剤存在下、アルデヒドまたはケトンと反応させることで得ることができる。用いる還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等、を挙げることができる。用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

[0138] また、化合物（4 c）は化合物（4 b）をハロゲン化アルキルまたはアルキルトリフルオロメタンスルホネート等とのアルキル化剤と塩基存在下反応させることで得ることもできる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等、を挙げることができる。用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン等、または、これらの混合溶媒が挙

げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C から 100°C までの範囲である。

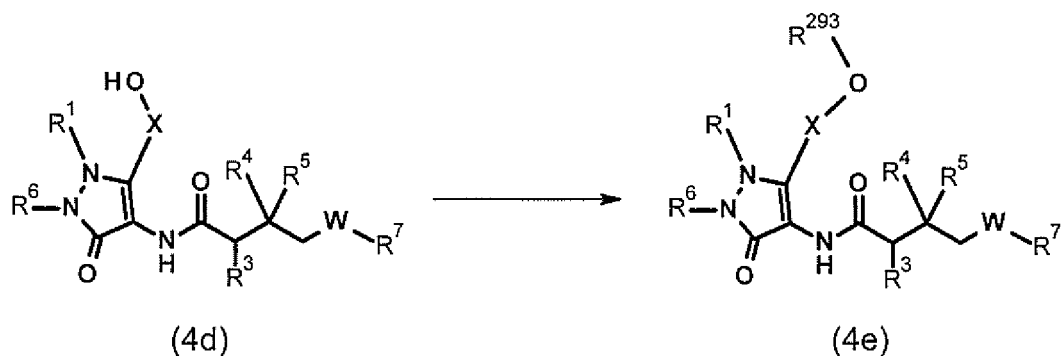
[0139] 化合物(4b)において R^{36} が水素原子ではない場合、化合物(4c)の R^{291} または R^{292} のどちらか一方は R^{36} である。

[0140]

[製造法11]

一般式(4)の R^2 が一般式(2)で表され、且つ R^{29} が水酸基である場合(4d)、その水酸基をアルキル基等で修飾して(4e)とすることが可能である。

[0141] [化29]



[0142] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{293} 、WおよびXは前述と同義である。]

化合物(4e)の合成

化合物(4d)を塩基存在下、アルキル化剤と反応させることで得ることができる。アルキル化剤としては、アルキルハライドまたはアルキルトリフルオロメタンスルホネート等、を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等、を挙げることができる。用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常 -78°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、 0°C

から100℃までの範囲である。

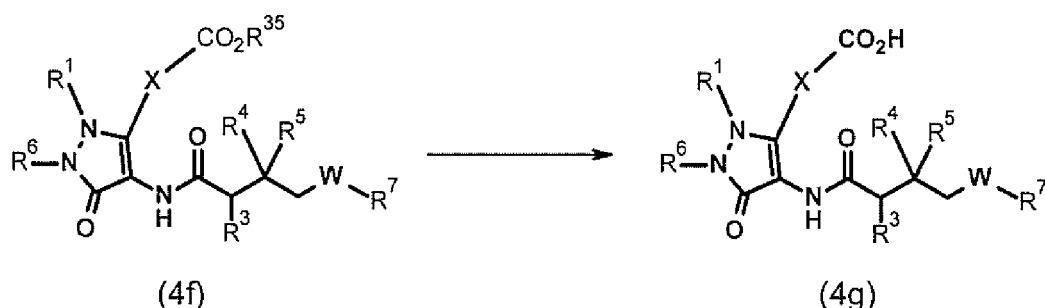
また、化合物(4e)は化合物(4d)と水酸基に置換された R^{293} とを、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはアゾジカルボン酸アミド存在下反応させることで得ることができる。用いられるホスフィンとしては、トリフェニルホスフィンやトリ-*n*-ブチルホスフィン等、を挙げることができる。用いられるアゾジカルボン酸エステルまたはアゾジカルボン酸アミドとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン等、を挙げることができる。反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。

[0143]

[製造法12]

一般式(4)の R^2 が一般式(2)で表され、且つ R^{29} が R^{35} により保護されたオキシカルボニル基である場合(4f)、脱保護し、(4g)とすることが可能である。

[0144] [化30]



[0145] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{35} 、WおよびXは前述と同義である。]

化合物(4g)の合成

化合物(4g)は化合物(4f)に対し、上記化合物(24a)の製造法に記載した反応条件を、適宜選択して用いることにより得ることができる。

本発明において、一般式（１）で表される化合物の立体異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、又は不斉合成、不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法または分離法を用いて単離することにより得ることができる。

本発明において、一般式（１）で表される化合物は、原子同位体や放射性同位体で標識されたものも包含するが、例えば本発明の製造方法における原料の代わりに同位体で標識された原料を用いることにより、製造できる。

[0146] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0147] 本発明の一般式（１）で表される化合物またはその塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物とすることができる場合がある。

[0148] 本発明の一般式（１）で表される化合物又はその塩は、溶媒中に放置したり、または、溶媒中で再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物とすることができる場合がある。

[0149] 本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0150] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、

セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0151] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0152] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0153] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に

含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0154] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0155] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0156] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0157] 以下、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0158] 参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製のシリカゲル60F₂₅₄またはシリカゲル60NH₂F₂₅₄Sまたは富士シリシア化学製NHTLCプレートを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85（230～400メッシュ）、もしくは富士シリシア化学Chromatorex NH（200 - 350メッシュ）を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンス社の自動精製機（Purify-α2、もしくはPurify-espoir2）、山善社の自動精製装置（YFLC-5404-FC）もしくはバイオタージ社の自動精製装置（HORIZON、SP1もしくはIsolera）を適宜使用

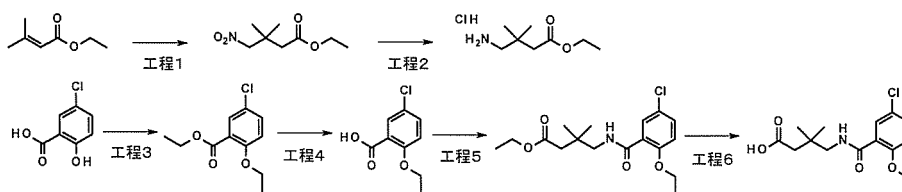
した。溶出溶媒は各参考例および実施例で指定した溶媒を用いた。クロマトグラフィーによる分離精製の箇所に記載の溶出溶媒の割合は、特に記載のない場合は体積比を示す。尚、参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

m g : ミリグラム, g : グラム, μ L : マイクロリットル, mL : ミリリットル, L : リットル, MHz : メガヘルツ。

[0159] 以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz もしくは 500 MHz）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値 (ppm) にて記載した。括弧内は測定溶媒を示す。分裂パターンは一重線を s、二重線を d、三重線を t、四重線を q、多重線を m、ブロードを br で示した。「MS」の記号は、「質量分析」を意味する。括弧内はイオン化法を示す。

（中間体 1 a）4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタン酸

[0160] [化31]



[0161] (工程 1) 3, 3-ジメチル-4-ニトロブタン酸エチル

3, 3-ジメチルアクリル酸エチル 245 mL (226 g、1.76 mol) をアセトニトリル 1.8 L に溶解し、ニトロメタン 645 mL (903 g、14.8 mol) および 1, 8-ジアザビシクロ (5, 4, 0) - 7-ウンデセン 394 mL (402 g、2.64 mol) を加え、60°C で 5 日間攪拌した。反応液を室温にし、減圧下溶媒を留去後、2 N 塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エ

チル＝１００／０～７０／３０）を用いて精製し、標記化合物２８０ｇ（収率８４．１％）を油状物質として得た。

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.54 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.45 (2H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.17 (6H, s).

（工程２）３，３－ジメチル－４－アミノブタン酸エチル塩酸塩

工程１で合成した３，３－ジメチル－４－ニトロブタン酸エチル１７８ｇ（０．９４１ｍｍｏｌ）をエタノール７１２ｍＬに溶解し、５％パラジウム炭素触媒（Ｍ型）８３．０ｇ、酢酸７１２ｍＬを加え、０．５ＭＰａ水素雰囲気下、７０℃にて５時間攪拌した。反応液を室温にし、濾過後、濾液を濃縮した。同様の反応をさらに２ロット行い、得られたアミノ体粗生成物をトルエン４．１０Ｌに溶解し、ジ－ｔ－ブチルジカーボネート９２６ｇ（４．２４ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２０時間攪拌した。反応液を水／酢酸エチルの混合液にあげ、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られたＢｏｃ体粗生成物を酢酸エチル２．８２Ｌに溶解し、４Ｎ塩酸－酢酸エチル２．８２Ｌを加え、室温で２４時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をジイソプロピルエーテルをに懸濁した後、濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物２９０ｇ（収率５２．７％）を固体として得た。

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8.16 (3H, s), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.79 (2H, s), 2.37 (2H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (6H, s).

（工程３）５－クロロ－２－エトキシ安息香酸エチル

５－クロロサリチル酸５０．０ｇ（２９０ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２５０ｍＬに溶解し、炭酸カリウム１２０ｇ（８６９ｍｍｏｌ）およびヨウ化エタン６９．９ｍＬ（１３６ｇ、８６９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５～７０／３０）を

用いて精製し、標記化合物 58.6 g (収率 88.3%) を固体として得た。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(工程4) 5-クロロ-2-エトキシ安息香酸

工程3で合成した5-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル 58.6 g (256 mmol) をエタノール 300 mL に溶解し、水 50 mL および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 mL を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下留去してエタノールを除去した後、氷冷下 5 N 塩酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮後、標記化合物 51.4 g (収率 100%) を固体として得た。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, s), 8.17 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.58 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

(工程5) 4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸エチル

工程4で合成した5-クロロ-2-エトキシ安息香酸 21.8 g (109 mmol) および工程2で合成した3,3-ジメチル-4-アミノブタン酸エチル塩酸塩 21.5 g (110 mmol) をエタノール 300 mL および N、N-ジイソプロピルエチルアミン 19.2 mL (14.2 g、110 mmol) に溶解し、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n 水和物 (DMT-MM) 38.6 g (131 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮後得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオター

ジ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～50／50）を用いて精製し、標記化合物36.7g（収率98.5%）を固体として得た。

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16–8.14 (1H, br m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.28 (2H, s), 1.56 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08 (6H, s).

（工程6）4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸（中間体1a）

工程5で合成した4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸エチル36.7g（107mmol）をエタノール300mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液150mLを加え、室温で24時間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残渣に2N塩酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮して標記化合物（中間体1a）32.5g（収率96.9%）を固体として得た。

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56–8.54 (1H, br m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.42 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.28 (2H, s), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s).

同様にして対応する出発原料から表1の中間体を合成した。

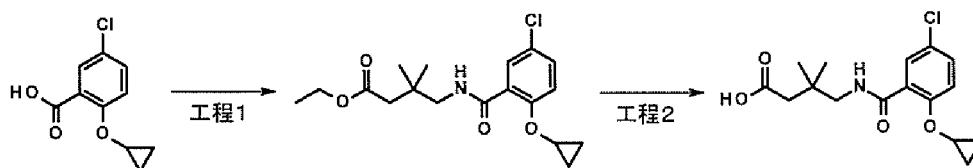
[0168]

[表1]

中間体 1 b		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38 (1H, br s), 8.19 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.42 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.11 (6H, s).
中間体 1 c		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39-8.37 (1H, br m), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.41 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.55 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10 (6H, s).
中間体 1 d		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29 (1H, dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz), 8.22 (1H, br s), 6.83 (1H, dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.42 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.10 (6H, s).
中間体 1 e		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34-8.32 (1H, br m), 8.18 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.34 (2H, s), 3.54 (3H, s), 3.44 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29 (2H, s), 1.09 (6H, s).
中間体 1 f		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.24-8.23 (1H, br m), 7.10 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.35 (2H, s), 3.54 (3H, s), 3.44 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (2H, s), 1.11 (6H, s).
中間体 1 g		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, s), 8.23-8.22 (1H, br m), 7.37 (1H, s), 5.34 (2H, s), 3.53 (3H, s), 3.43 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.29 (2H, s), 1.11 (6H, s).
中間体 1 h		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.49-8.45 (1H, br m), 8.23 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 4.57 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.44 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (6H, s).
中間体 1 i		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.38 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 4.12 (3H, s), 3.44 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.29 (2H, s), 1.11 (6H, s).
中間体 1 j		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.47-8.45 (1H, br m), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.56 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.44 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.11 (6H, s).
中間体 1 k		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (1H, br s), 8.22 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.82-4.75 (1H, m), 3.41 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.45 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.11 (6H, s).

[0169] (中間体 1 l) 4- { [5-クロロ-2-(シクロプロピル) ベンゾイル] アミノ} -3, 3-ジメチルブタン酸

[0170] [化32]



[0171] (工程 1) 4- { [5-クロロ-2-(シクロプロピル) ベンゾイル] アミ

ノ} - 3, 3-ジメチルブタン酸エチル

WO 2009/67613記載の方法に従い合成した5-クロロ-2-(シクロプロピル)安息香酸0.106 g (0.500 mmol)の塩化メチレン10 mL溶液に、塩化オキサリル0.087 mL (0.127 g, 1.00 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドを触媒量加え、室温で2時間半撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン10 mL、中間体1aの工程2で得られた3, 3-ジメチル-4-アミノブタン酸エチル塩酸塩0.127 g (0.550 mmol)、トリエチルアミン0.209 mL (0.152 g, 1.50 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=74/26~63/37)を用いて精製することで標記化合物0.168 g (収率95.0%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.6, 2.9$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.88-3.84 (1H, m), 3.39 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 2.26 (2H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.06 (6H, s), 0.91-0.90 (4H, m).

MS (API) m/z : 354 $[(M+H)^+]$.

(工程2) 4-{[5-クロロ-2-(シクロプロピル)ベンゾイル]アミノ} - 3, 3-ジメチルブタン酸

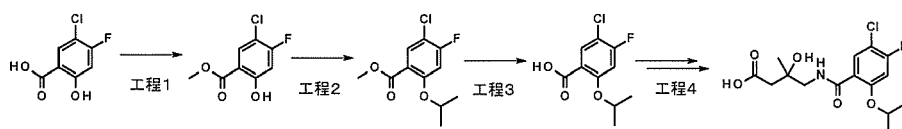
工程1で合成した4-{[5-クロロ-2-(シクロプロピル)ベンゾイル]アミノ} - 3, 3-ジメチルブタン酸エチル0.165 g (0.466 mmol)のテトラヒドロフラン5.0 mL溶液に、メタノール1.4 mLと1 N水酸化ナトリウム水溶液1.40 mL (1.40 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物0.151 g (収率99.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.6, 2.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.92–3.89 (1H, m), 3.40 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (2H, s), 1.09 (6H, s), 0.98–0.91 (2H, m), 0.90–0.85 (2H, m).

MS (API) m/z : 326 $[(M+H)^+]$.

(中間体 1 m) 4-[(5-クロロ-4-フルオロ-2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸

[0172] [化33]



[0173] (工程1) 5-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル

US2006/69093記載の方法に従い合成した5-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸4.98g(26.1mmol)のメタノール50mL溶液に、濃硫酸2.0mLを加え、加熱還流下で終夜撹拌した。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒;ヘキサン/クロロホルム=99/1~80/20)を用いて精製することで標記化合物4.63g(収率86.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.90 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.96 (3H, s).

(工程2) 5-クロロ-4-フルオロ-2-イソプロポキシ安息香酸メチル
工程1で合成した5-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル2.30g(11.2mmol)に炭酸カリウム4.66g(33.7mmol)、アセトン50mL、ヨウ化イソプロピル5.59mL(9.55g, 56.2mmol)を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。反応液を室温

まで放冷し、濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～８２／１８）を用いて精製することで標記化合物 ３．０２ｇを油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.55–4.48 (1H, m), 3.87 (3H, s), 1.39 (6H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (API) m/z : 247 [(M+H) $^+$].

（工程３）５－クロロ－４－フルオロ－２－イソプロポキシ安息香酸

工程２で合成した５－クロロ－４－フルオロ－２－イソプロポキシ安息香酸メチル ２．７７ｇ（１１．２mmol）のテトラヒドロフラン ７０mL 溶液に、メタノール ３３mL と １N 塩酸 ３３．７mL（３３．７mmol）を加え、室温で３時間半撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に １N 塩酸を加え、析出した固体を水に懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 ２．５８ｇ（収率 ９８．６％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.01–3.97 (1H, m), 1.01–0.94 (4H, m).

MS (API) m/z : 233 [(M+H) $^+$].

（工程４）４－〔（５－クロロ－４－フルオロ－２－イソプロポキシベンゾイル）アミノ〕－３－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸

中間体 １１の合成の工程 １の５－クロロ－２－（シクロプロピル）安息香酸の代わりに工程 ３で合成した５－クロロ－４－フルオロ－２－イソプロポキシ安息香酸を、３，３－ジメチル－４－アミノブタン酸エチル塩酸塩の代わりに J. Org. Chem. 1985, 50, 3627–3631 に記載の方法に従い合成した４－アミノ－３－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸エチル塩酸塩を用いて、以降中間体 １１の合成の工程 ２までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

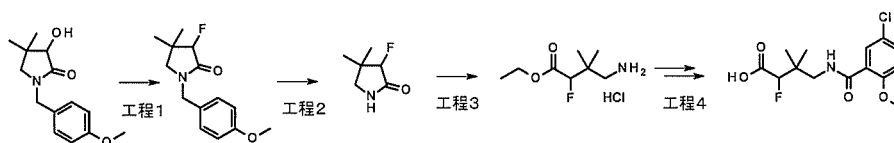
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (1H, br t, $J = 5.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz),

z), 6.78 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.71–4.63 (1H, m), 4.28 (1H, s), 4.21–4.14 (2H, m), 3.57 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 13.7, 5.2$ Hz), 2.61 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 2.49 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 1.45 (6H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.30 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 376 [(M+H)⁺].

(中間体 1 n) 4 – [(5 – クロロ – 2 – エトキシベンゾイル) アミノ] – 2 – フルオロ – 3, 3 – ジメチルブタン酸

[0174] [化34]



[0175] (工程 1) 3 – フルオロ – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 4, 4 – ジメチルピロリジン – 2 – オン

Tetrahedron Asymmetry 2010, 21, 2124 – 2135 に記載の方法で合成した 3 – ヒドロキシ – 1 – [(4 – メトキシフェニル) メチル] – 4, 4 – ジメチルピロリジン – 2 – オン 500 mg (2.00 mmol) および ピリジン 0.480 ml (475 mg, 6.00 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液を氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.400 ml (688 mg, 2.44 mmol) を滴下、同温で 30 分撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和重曹水溶液、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた残渣をテトラヒドロフラン 16 ml に溶解し氷冷、1 N フッ化テトラ – n – ブチルアンモニウム / テトラヒドロフラン溶液 4 ml を加え室温に戻し 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水 (2 回) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン / 酢酸エチル = 75 / 25) を用いて精製し、標記化合物 435 mg (収率 86.5%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 53$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.96 (1H, dd, $J = 10, 1.8$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 10$ Hz), 1.15 (3H, s), 1.04 (3H, s).

(工程2) 3-フルオロ-4, 4-ジメチルピロリジン-2-オン

工程1で合成した3-フルオロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4, 4-ジメチルピロリジン-2-オン1.20 g (4.77 mmol)のアセトニトリル溶液24 mlを氷冷し、ヘキサニトラトセリウム(IV)酸アンモニウム5.23 g (9.54 mmol)の水溶液5 mlを滴下、室温に戻し3時間攪拌した。反応液に、炭酸カリウム2.5 gを加え10分攪拌した後、不溶物をセライト濾過した。得られた濾液を濃縮後、数回エタノール共沸しクロロホルムに溶解、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=34/66)を用いて精製し、標記化合物395 mg (収率63.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.14 (1H, br), 4.61 (1H, d, $J = 52$ Hz), 3.10-3.17 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.12 (3H, s).

(工程3) 4-アミノ-2-フルオロ-3, 3-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩

工程2で合成した3-フルオロ-4, 4-ジメチルピロリジン-2-オン350 mg (2.67 mmol)の6N塩酸10 mlを16時間加熱還流した。濃縮後、数回エタノール共沸して得られた残渣をエタノール10 mlに溶解し、室温にてアセチルクロライド(0.65 ml、9.11 mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し濃縮することにより、標記化合物570 mgを固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.23 (3H, brs), 5.10 (1H, dd, $J = 48, 1.8$ Hz), 4.28-4.19 (2H, m), 2.83 (2H, q, $J = 13$ Hz), 1.26-1.22 (3H, m), 1.04 (3H, s), 1.01 (3H, s).

(工程4) 4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-2-フルオロ-3,3-ジメチルブタン酸

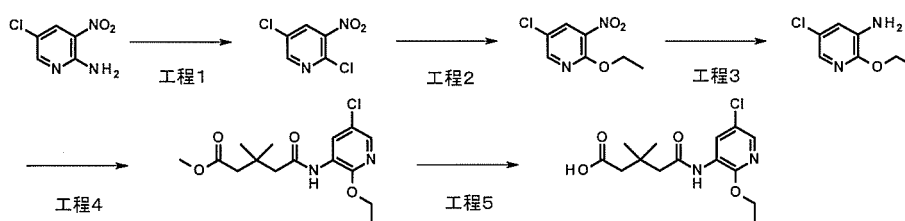
中間体1aの合成の工程5の3,3-ジメチル-4-アミノブタン酸エチルの代わりに、工程3で合成した4-アミノ-2-フルオロ-3,3-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩を用いて、以降中間体1aの合成の工程5および工程6と同様の反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 48.0$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz), 3.26 (1H, ddd, $J = 15.0, 6.2, 4.1$ Hz), 1.55 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 1.14 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 332 $[(M+H)^+]$.

(中間体2a) 5-[(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル)アミノ]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸

[0176] [化35]



[0177] (工程1) 2,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン

5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン10.0g (57.6mmol)を濃塩酸100mLに溶解し、 -10°C で攪拌した。ここに、亜硝酸ナトリウム9.94g (144mmol)を水20mL溶解させた液体を30分かけて滴下してゆき、添加後、 0°C で1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9とし、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾過して除去し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を減圧下留去して、標記化合物6.50g (収率58.5%)を固体として得た。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)

(工程2) 5-クロロ-2-エトキシ-3-ニトロピリジン

工程1で合成した2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン6.00 g (31.1 mmol) をエタノール30 mLに溶解し、21%ナトリウムエトキシドエタノール溶液20 mLを加え、70°Cで5時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=100/0~85/15)で精製し、標記化合物3.39 g (53.8%) を固体として得た。

[0179] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.55 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(工程3) 5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-アミン

工程2で合成した5-クロロ-2-エトキシ-3-ニトロピリジン3.39 g (16.7 mmol) をエタノール30 mLに溶解し、5%硫化プラチナカーボン0.40 gを加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮後得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=95/5~75/25)で精製し、標記化合物2.66 g (収率92.3%) を固体として得た。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (2H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(工程4) 5-[(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル)アミノ]-3, 3-ジメチル-5-オキソペンタン酸メチル

5-メトキシ-3, 3-ジメチル-5-オキソペンタン酸1.92 g (11.0 mmol) を塩化メチレン30 mLに溶解し、N, N-ジメチルホルムアミドを触媒量加えて室温で攪拌した。ここに塩化オキサリル1.86 mL

(2.79 g、22.0 mmol) を滴下してゆき、添加後室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、乾燥した後、塩化メチレン15 mLに溶解した。ここに工程3で合成した5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-アミン1.73 g (10.0 mmol) およびトリエチルアミン5.58 mL (4.05 g、40.0 mmol) を塩化メチレン15 mLに溶解したものを加え、室温で4時間攪拌した。水を加えて、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=95/5~65/35) で精製し、標記化合物3.18 g (収率96.7%) を固体として得た。

[0181] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.73 (3H, s), 2.51 (2H, s), 2.42 (2H, s), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.13 (6H, s).

(工程5) 5-[(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル) アミノ]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸 (中間体2a)

工程4で合成した5-[(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル) アミノ]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸メチル3.18 g (9.67 mmol) をエタノール40 mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液20 mLを加え、室温で3日間攪拌した。エタノールを減圧下留去し、残渣に1N塩酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮して標記化合物 (中間体2a) 2.85 g (収率93.4%) を固体として得た。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.25 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.53 (2H, s), 2.49 (2H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.19 (6H, s).

同様にして対応する出発原料から表2の中間体を合成した。

[0183]

[表2]

中間体 2 b		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.37 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.18 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.51 (2H, s), 2.50 (2H, s), 1.44 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.19 (6H, s).
中間体 2 c		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.08 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.50 (2H, s), 2.49 (2H, s), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.19 (6H, s).
中間体 2 d		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.87 (3H, s), 2.50 (4H, s), 1.19 (6H, s).
中間体 2 e		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.17 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.88 (3H, s), 2.50 (4H, s), 1.19 (6H, s).
中間体 2 f		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.37 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.14 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.59-4.57 (1H, m), 2.50 (2H, s), 2.49 (2H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.19 (6H, s).
中間体 2 g		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.63 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 2.54 (2H, s), 2.46 (2H, s), 1.19 (6H, s).

[0184] (中間体 2 h) 2- {1- [2- (5-クロロ-2-エトキシアニリノ) - 2-オキシエチル] シクロペンチル} 酢酸

[0185] [化36]



[0186] (工程 1) 2- {1- [2- (5-クロロ-2-エトキシアニリノ) - 2-オキシエチル] シクロペンチル} 酢酸

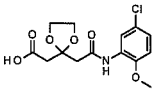
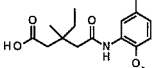
1, 1-シクロペンタン二酢酸無水物 2. 50 g (14. 9 mmol) および 5-クロロ-2-エトキシアニリン 3. 06 g (17. 8 mmol) をトルエン 20 mL に溶解し、トリエチルアミン 4. 94 mL (3. 61 g、35. 7 mmol) を加え、90℃で4時間攪拌した。室温にし、5 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、標記化合物 (中間体 2 h) 4. 79 g

(収率 94.8%) を固体として得た。

[0187] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.20 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.58 (2H, s), 2.54 (2H, s), 1.76–1.74 (4H, m), 1.68–1.64 (4H, m), 1.44 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

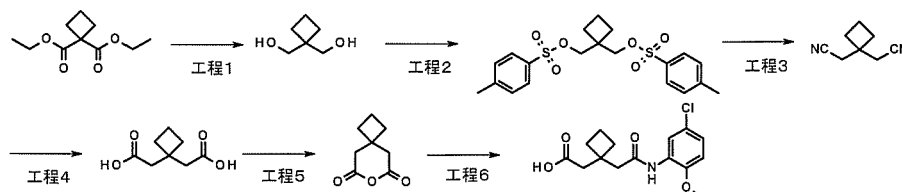
同様にして対応する出発原料から中間体 2 i ~ 2 j を合成したものを表 3 に示す。

[0188] [表3]

中間体 2 i		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.10 (4H, s), 3.88 (3H, s), 3.05 (2H, s), 2.86 (2H, s).
中間体 2 j		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.39 (1H, br s), 7.03 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.54–2.48 (4H, m), 1.51 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (3H, s), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0189] (中間体 2 k) 2- {1- [2- (5-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-オキソエチル] シクロブチル} 酢酸

[0190] [化37]



[0191] (工程 1) [1- (ヒドロキシメチル) シクロブチル] メタノール

水素化リチウムアルミニウム 2.06 g (49.4 mmol) をジエチルエーテル 200 mL に懸濁させ、シクロブタン-1, 1-ジカルボン酸ジエチル 5.00 g (25.0 mmol) のジエチルエーテル 20 mL 溶液を 0℃ にてゆっくりと加えた。添加後、室温にて 30 分間攪拌した後、2 時間加熱還流した。反応混合物を 0℃ に冷却した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液 2.0 mL を加え、15 分間激しく攪拌した。生じた固体を濾過し、この固体を 1 N 塩酸で洗浄し、洗浄液を酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下にて濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 50/50 ~ 0

／100)で精製することにより、標記化合物1.07g(収率36.9%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (4H, s), 2.50 (2H, br s), 1.98–1.91 (2H, m), 1.80 (4H, t, $J = 7.7$ Hz).

(工程2) [1-(p-トリルスルホニルオキシメチル)シクロブチル]メチルー4-メチルベンゼンスルホネート

工程1で合成した[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メタノール1.07g(9.21mmol)をピリジン20mLに溶解し、0℃にてp-トリルスルホニルクロリド3.07g(16.1mmol)を加え、45分間攪拌した後、室温にてさらに21.5時間攪拌した。ここにp-トリルスルホニルクロリド1.00g(5.24mmol)を加え、室温にてさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、濃塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=95/5~50/50)で精製することにより標記化合物2.59g(収率66.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (4H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (4H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.95 (4H, s), 2.46 (6H, s), 1.88–1.82 (2H, m), 1.80–1.77 (4H, m).

(工程3) 2-[1-(シアノメチル)シクロブチル]アセトニトリル

工程2で合成した[1-(p-トリルスルホニルオキシメチル)シクロブチル]メチルー4-メチルベンゼンスルホネート2.59g(6.10mmol)をジメチルスルホキシド20mLに溶解し、シアニ化カリウム1.19g(18.3mmol)を加え、90℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物0.789g(収率97.5%)を油状物質として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (4H, s), 2.13–2.10 (4H, m), 2.07–2.02 (2H, m).

(工程4) 2 – [1 – (カルボキシメチル) シクロブチル] 酢酸

工程3で合成した2 – [1 – (シアノメチル) シクロブチル] アセトニトリル 0.798 g (0.595 mmol) を水 20 mL に懸濁させ、水酸化カリウム 1.96 g (29.7 mmol) を加え 110°C にて 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃塩酸を加えることで生じた固体を濾過して集め、乾燥することで標記化合物 0.454 mg (収率 44.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.01 (2H, br s), 2.54 (4H, s), 1.93–1.90 (4H, m), 1.87–1.82 (2H, m).

(工程5) 7 – オキサスピロ [3.5] ノナン – 6, 8 – ジオン

工程4で合成した2 – [1 – (カルボキシメチル) シクロブチル] 酢酸 0.454 g (2.61 mmol) を塩化メチレン 10 mL に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 2.50 mL (3.73 g, 17.8 mmol) を加え、反応混合物を 5.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧下にて濃縮した後、残渣にトルエンを加え、残存する酸を共沸した。得られた残渣をさらに減圧下にて乾燥させることで標記化合物 0.381 g (収率 94.7%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (4H, s), 2.00–1.98 (6H, m).

(工程6) 2 – {1 – [2 – (5 – クロロ – 2 – メトキシアニリン) – 2 – オキソエチル] シクロブチル} 酢酸

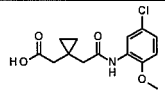
封管中、工程5で合成した7 – オキサスピロ [3.5] ノナン – 6, 8 – ジオン 50.0 mg (0.324 mmol) および5 – クロロ – 2 – メトキシアニリン 56.2 mg (0.356 mmol) を塩化メチレン 1.0 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.497 mL (36.0 mg, 0.356 mmol) および4 – (N, N – ジメチルアミノ) ピリジン 1.98 mg (0.016 mmol) を加え、50°C にて 18 時間攪拌した。室温に冷却した後

、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。これを 1 N 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～0／100）で精製することにより標記化合物 74.0 mg（収率 72.7%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.13 (1H, br s), 7.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.76 (2H, s), 2.75 (2H, s), 2.11–1.99 (6H, m).

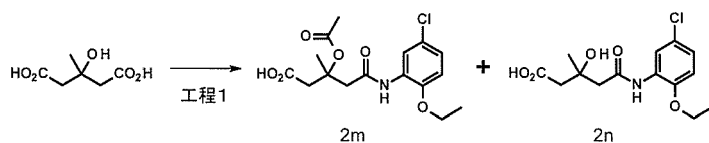
同様にして対応する出発原料から以下の中間体 2 l を合成したものを表 4 に示す。

[0192] [表4]

中間体 2 l		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.11 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.87 (3H, s), 2.51 (2H, s), 2.47 (2H, s), 0.68 (4H, s).
---------	---	---

[0193]（中間体 2 m、中間体 2 n）3-アセトキシ-5-（5-クロロ-2-エトキシアニリノ）-3-メチル-5-オキソペンタン酸（中間体 2 m）および 5-（5-クロロ-2-エトキシアニリノ）-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸（中間体 2 n）

[0194] [化38]



[0195]（工程 1）3-アセトキシ-5-（5-クロロ-2-エトキシアニリノ）-3-メチル-5-オキソペンタン酸（中間体 2 m）および 5-（5-クロロ-2-エトキシアニリノ）-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸（中間体 2 n）

3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン二酸 507 mg（3.13 mmol）に無水酢酸 0.450 mL（487 mg、4.77 mmol）を加えて 10

0℃にて100分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣に塩化メチレンを加えて、5%重曹水にて1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮して固体241mgを得た。この固体122mgの塩化メチレン3.0mL溶液に5-クロロ-2-エトキシアニリン236mg (1.38mmol)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン8.30mg (0.0679mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.180mL (134mg、1.04mmol)を順次加えて50℃にて14時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、減圧下濃縮して得た残渣を逆相HPLC (ギルソン社、水 (0.10%ギ酸) / アセトニトリル (0.10%ギ酸)) にて精製し、標記化合物 (化合物2m) 62.5mg (収率11.0%) を油状物質として得た。

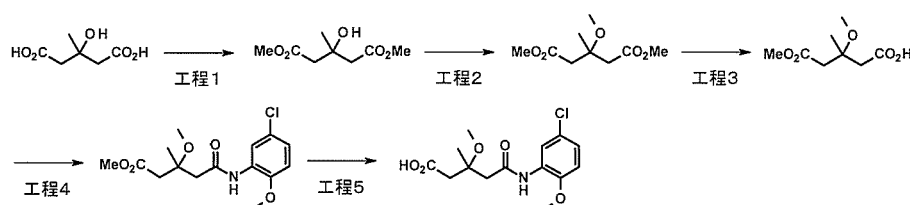
MS (ESI) m/z : 358 [(M+H)⁺].

また、標記化合物 (化合物2n) 21.6mg (収率4.30%) を油状物質として得た。

MS (ESI) m/z : 316 [(M+H)⁺].

(中間体2o) 5-(5-クロロ-2-メトキシアニリノ)-3-メトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸

[0196] [化39]



[0197] (工程1) 3-ヒドロキシー-3-メチルペンタン二酸ジメチル

3-ヒドロキシー-3-メチルペンタン二酸1.03g (6.35mmol) のメタノール51mL溶液を0℃に冷却し、塩化チオニル1.10mL (1.82g、15.3mmol) を3分間かけて滴下して80分間攪拌した。室温に昇温して、反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣に水30mLを加えて、塩化メチレンにて3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム

にて乾燥し、減圧下濃縮して、標記化合物 1.07 g (収率 88.7%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.07 (1H, br s), 3.71 (6H, s), 2.71 (2H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.63 (2H, d, $J = 15.5$ Hz), 1.36 (3H, s).

(工程 2) 3-メトキシ-3-メチルペンタン二酸ジメチル

工程 1 で合成した 3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン二酸ジメチル 1.07 g (5.63 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 32 mL 溶液に酸化銀 (I) 5.25 g (22.7 mmol) およびヨウ化メタン 10.5 mL (23.9 g, 168 mmol) を加えて、100℃にて 17 時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物を吸引濾過して酢酸エチルおよびメタノールにて洗浄した。母液から揮発性物質を減圧下留去して得られた残渣に水 80 mL を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて 2 回、飽和食塩水にて 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 92/8 ~ 34/66) にて精製して、標記化合物 0.181 g (収率 15.7%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (6H, s), 3.26 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.74 (2H, d, $J = 14.3$ Hz), 1.40 (3H, s).

(工程 3) 3, 5-ジメトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸

工程 2 で合成した 3-メトキシ-3-メチルペンタン二酸ジメチル 179 mg (0.877 mmol) のメタノール 1.8 mL 溶液を 0℃に冷却し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.890 mL (0.890 mmol) を加えて 10 分間攪拌し、室温に昇温して 15 時間攪拌した。反応混合物からメタノールを減圧下留去して得られた残渣に水 8.0 mL を加えて、ジエチルエーテルにて 1 回洗浄した。水層に 1 N 塩酸水溶液 0.890 mL (0.890 mmol) を加えることにより pH を約 3 に調整し、塩化メチレンにて 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、標記化合物 110 mg (収率 65.9%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.67 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 1.42 (3H, s).

(工程4) 5-(5-クロロ-2-メトキシアニリノ)-3-メトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸メチル

工程3で合成した3, 5-ジメトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸 108 mg (0.568 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド 2.7 mL 溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N', -テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 287 mg (0.755 mmol) を加えて、室温にて10分間攪拌した。次いで、5-クロロ-2-メトキシアニリン 115 mg (0.730 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.160 mL (119 mg, 0.921 mmol) を加えて、50℃にて5.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に飽和重曹水 7.0 mL / 水 10 mL を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水 / 水 (1:2) にて2回、飽和食塩水にて1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 ~ 20 / 80) にて精製し、標記化合物 135 mg (収率 72.0%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.17 (1H, br s), 8.44 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.87 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.69 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.60 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 1.41 (3H, s).

(工程5) 5-(5-クロロ-2-メトキシアニリノ)-3-メトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸

工程4で合成した5-(5-クロロ-2-メトキシアニリノ)-3-メトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸メチル 134 mg (0.406 mmol)

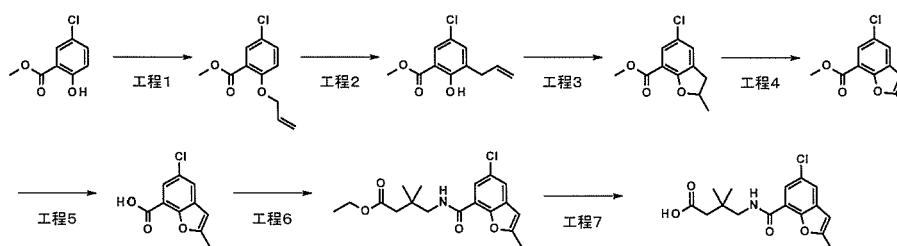
o l) のテトラヒドロフラン 2.0 mL / メタノール 2.0 mL 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.03 mL (1.03 mmol) を加えて、室温にて 63 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸水溶液 1.13 mL (1.13 mmol) および水 10 mL を加えて pH を約 2 に調整し、酢酸エチルにて 3 回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ、溶出溶媒; 酢酸エチル / メタノール → クロロホルム / メタノール = 100 / 0 ~ 75 / 25 → 100 / 0 ~ 85 / 15) にて精製し、標記化合物 39.3 mg (収率 30.5%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.80 (1H, br s), 8.40–8.35 (1H, m), 7.03–6.97 (1H, m), 6.79–6.75 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.89–2.82 (1H, m), 2.76–2.68 (3H, m), 1.41 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 316 $[(M+H)^+]$.

(中間体 3a) 4-[(5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸

[0198] [化40]



[0199] (工程1) 2-アリルオキシ-5-クロロ安息香酸メチル

5-クロロサリチル酸メチル 11.2 g (60.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL に溶解し、炭酸カリウム 8.29 g (60.0 mmol) およびアリルブロミド 5.08 mL (7.26 g, 60.0 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン / 酢酸エチル = 100

／0～70／30)で精製し、標記化合物12.9g(収率94.6%)を固体として得た。

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.07–6.02 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.61–4.61 (2H, m), 3.90 (3H, s)

(工程2) 3-アリル-5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル

工程1で合成した2-アリルオキシ-5-クロロ安息香酸メチル12.9g(56.8mmol)をN-メチル-2-ピロリドン25mLに溶解し、200℃で7時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=100/0～70/30)で精製し、標記化合物11.0g(収率85.3%)を油状物質として得た。

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.98 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 5.99–5.96 (1H, m), 5.13–5.09 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.41–3.40 (2H, m).

(工程3) 5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸メチル

工程2で合成した3-アリル-5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル11.0g(48.4mmol)を塩化メチレン100mLに溶解し、0℃で攪拌した。ここにジルコニウムテトラクロリド13.5g(58.1mmol)を少量ずつ加えてゆき、添加終了後、室温で18時間攪拌した。反応液に氷冷下水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮してえられた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=95/5～70/30)で精製し、標記化合物5.

80 g (収率 52.9%) を固体として得た。

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69–7.68 (1H, m), 7.26–7.26 (1H, m), 5.11–5.09 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.35–3.30 (1H, m), 2.83–2.80 (1H, m), 1.52 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

(工程4) 5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボン酸メチル
工程3で合成した5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸メチル 5.22 g (23.0 mmol) を四塩化炭素 50 mL に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 4.31 g (24.2 mmol) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 1.13 g (6.90 mmol) を加え、6時間加熱還流した。室温に戻し、析出物を濾過して除去した。濾液を塩化メチレンで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 ~ 75/25) で精製し、標記化合物 3.82 g (収率 73.9%) を固体として得た。

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 4.00 (3H, s), 2.53 (3H, d, $J = 1.0$ Hz).

(工程5) 5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボン酸
工程4で合成した5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボン酸メチル 3.82 g (17.0 mmol) をメタノール 90 mL に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下留去してメタノールを除去した後、氷冷下 2N 塩酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮後、標記化合物 3.57 g (収率 99.7%) を固体として得た。

[0204] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.43 (1H, s), 2.55 (3H, s).

(工程6) 4-[(5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボニル

) アミノ] - 3, 3 - ジメチルブタン酸エチル

工程 5 で合成した 5 - クロロ - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - カルボン酸 3. 85 g (18. 3 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミドを触媒量加えて室温で攪拌した。ここに塩化オキサリル 2. 32 mL (3. 48 g, 27. 4 mmol) を滴下してゆき、添加後室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、乾燥した後、塩化メチレン 100 mL に溶解した。ここに中間体 1 a の合成の工程 2 で合成した 3, 3 - ジメチル - 4 - アミノブタン酸エチル塩酸塩 3. 58 g (18. 3 mmol) およびピリジン 5. 51 mL (5. 39 g, 54. 9 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 40/60) で精製し、標記化合物 5. 12 g (収率 79. 5%) を固体として得た。

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.50 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.52 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.35 (2H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.12 (6H, s).

(工程 7) 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - カルボニル) アミノ] - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (中間体 3 a)

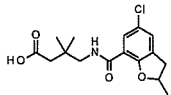
工程 6 で合成した 4 - [(5 - クロロ - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - カルボニル) アミノ] - 3, 3 - ジメチルブタン酸エチル 5. 12 g (14. 6 mmol) をエタノール 50 mL に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣に 2 N 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して標記化合物 (中間体 3 a) 4. 56 g (収率 96. 8%) を固体として得た。

[0206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (1H, br s), 7.59 (1

H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.53 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.52 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.35 (2H, s), 1.16 (6H, s).

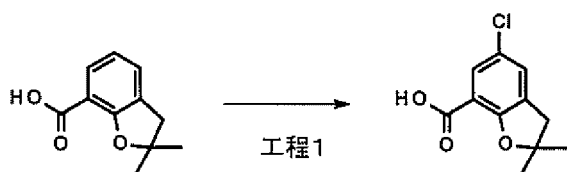
工程3で合成した5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸メチルを用いて工程5以降の反応を同様に行い、以下の中間体3bを合成したものを表5に示す。

[0207] [表5]

中間体3b		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.28-7.28 (1H, m), 5.18-5.16 (1H, m), 3.45-3.37 (3H, m), 2.91-2.88 (1H, m), 2.28-2.25 (2H, m), 1.55 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s).
-------	---	--

[0208] (中間体3c) 4-[(5-クロロ-2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸

[0209] [化41]



[0210] (工程1) 5-クロロ-2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボン酸

2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボン酸1.00g (5.20mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、N-クロロコハク酸イミド0.846g (6.24mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、標記化合物1.18gを固体として定量的に得た。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80-7.80 (1H, m), 7.32-7.31 (1H, m), 3.09-3.08 (2H, m), 1.59 (6H, s).

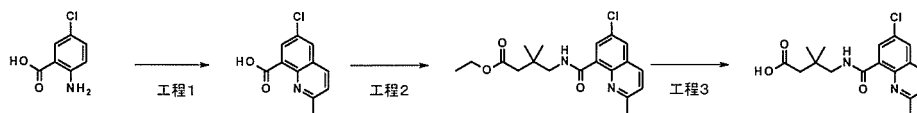
以降、中間体3aの合成の工程6および工程7と同様に反応を行い、各々対応するカルボン酸から以下の中間体3c～中間体3eを合成したものを表6に示す。

[0212] [表6]

中間体 3 c		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.10 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.26-7.26 (1H, m), 3.41 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.08 (2H, s), 2.26 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.10 (6H, s).
中間体 3 d		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.12 (1H, s), 8.25 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.23 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.16 (2H, s), 1.97-1.92 (2H, m), 0.97 (6H, s).
中間体 3 e		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.13-8.07 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.46-4.43 (2H, m), 4.36-4.33 (2H, m), 3.41 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.27 (2H, s), 1.10 (6H, s).

[0213] (中間体 3 f) 4-[(6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸

[0214] [化42]



[0215] (工程 1) 6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボン酸

5-クロロアントラニル酸 3.43 g (20.0 mmol) を 6 N 塩酸 40 mL に懸濁し、加熱還流した。ここに、クロトンアルデヒド 1.99 mL (1.68 g、24.0 mmol) を 1 時間かけて滴下して行き、添加後 3 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、アンモニア水を加え、pH 3 とした後に、塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、標記化合物 4.35 g (収率 98.0%) を固体として得た。

[0216] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.84 (3H, s).

(工程 2) 4-[(6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸エチル

工程 1 で合成した 6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボン酸 2.22 g (10.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 40 mL に溶解し、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-

、一テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 5.70 g (15.0 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン5.23 mL (3.88 g, 30.0 mmol)、さらに中間体1aの工程2で合成した3, 3-ジメチル-4-アミノブタン酸エチル塩酸塩1.96 g (10.0 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) で精製し、標記化合物1.21 g (収率33.3%)を固体として得た。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.55 (1H, br s), 8.78-8.77 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88-7.88 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.39 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18 (6H, s).

(工程3) 4-[(6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタン酸

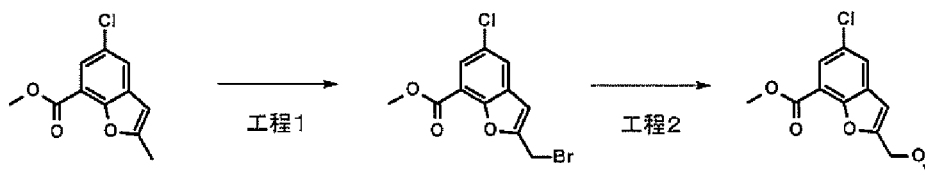
工程2で合成した4-[(6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタン酸エチル1.20 g (3.31 mmol)をエタノール12 mLに溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液4.0 mLを加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣に2 N塩酸4.0 mLを加えた後、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、標記化合物を得た。また、濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、先に濾取した固体と合わせて、標記化合物2.75 g (収率99.2%)を固体として得た。

[0218] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.16 (1H, s), 11.23 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.44-8.

43 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.46 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.75 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.09 (6H, s).

(中間体 3 g) 4- { [5-クロロ-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-カルボニル] アミノ } -3, 3-ジメチルブタン酸

[0219] [化43]



[0220] (工程1) 2-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾフラン-7-カルボン酸メチル

中間体 3 a の合成の工程 4 で合成した 2-メチル-5-クロロベンゾフラン-7-カルボン酸メチル 2.25 g (10.0 mmol) を四塩化炭素 25 mL に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 1.87 g (10.5 mmol) および 2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.411 g (2.50 mmol) を加え、9 時間加熱還流した。室温に戻し、72 時間攪拌した。析出物を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、標記化合物 3.56 g を固体として定量的に得た。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.02 (3H, s).

(工程2) 5-クロロ-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-カルボン酸メチル

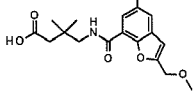
工程 1 で合成した 2-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾフラン-7-カルボン酸メチル 3.56 g (10.0 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、0℃で攪拌した。ここに、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 2.23 mL (2.12 g, 11.0 mmol) を滴下してゆき、添加終了後室温で 10 分攪拌した。反応液を 1 N 塩酸にあげ、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～７５／２５）で精製し、標記化合物１．７３ｇ（収率６７．９％）を固体として得た。

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.48 (3H, s).

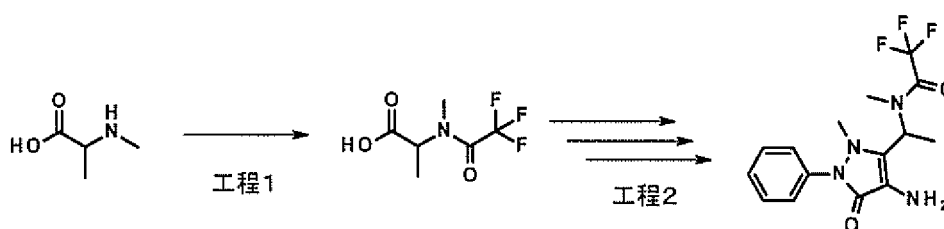
以降中間体３ａの工程５以降と同様に反応を行い、以下の中間体３ｇを合成したものを表７に示す。

[0223] [表7]

中間体 3 g		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.91 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (1H, s), 4.72 (2H, s), 3.62 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.47 (3H, s), 2.32 (2H, s), 1.15 (6H, s).
---------	--	--

[0224] （実施例１）５－クロロ－Ｎ－〔２，２－ジメチル－４－（〔１－メチル－５－〔１－（メチルアミノ）エチル〕－３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕アミノ）－４－オキソブチル〕－２－エトキシベンズアミド

[0225] [化44]



[0226] （工程１）Ｎ－メチル－Ｎ－トリフルオロアセチルアラニン

Ｎ－メチルアラニン５．００ｇ（４８．５ｍｍｏｌ）のメタノール５０ｍＬ溶液に、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン８．５０ｍＬ（７．８２ｇ，６７．９ｍｍｏｌ）とトリフルオロ酢酸エチル７．５３ｍＬ（８．９６ｇ，６３．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１４時間攪拌した。反応液を減圧下

濃縮後、残渣に水を加え、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物7.76g（収率80.4%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (1H, br s), 5.06 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (3H, s), 1.54 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

（工程2）N-〔1-（4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル）エチル〕-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

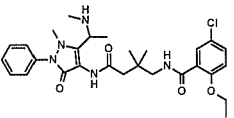
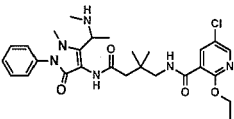
実施例122の工程1の2-メトキシプロパン酸の代わりに、工程1で合成したN-メチル-N-トリフルオロアセチルアラニンを用いて、以降実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46-7.44 (4H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 5.77 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.08 (3H, s), 2.78 (3H, s), 1.72 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 343 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例66の工程7～工程8と同様にして、以下の実施例1～実施例2を合成した。表8に示す。

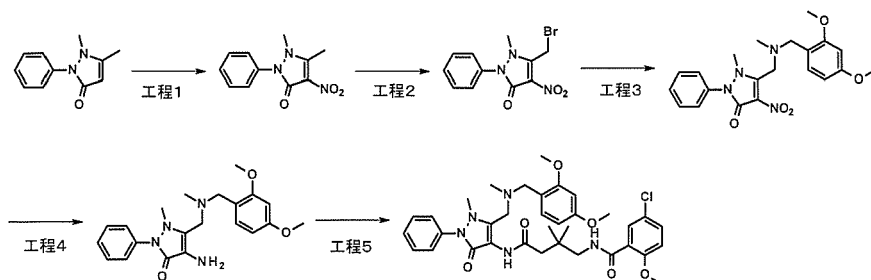
[0227] [表8]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
1		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.46-7.36 (5H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.88 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.67-3.56 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.70 (1H, br s), 1.54-1.50 (6H, m), 1.14 (6H, s). MS (APCI) m/z : 542 $[(M+H)^+]$.
2		1 h	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.82 (1H, s), 8.48-8.40 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49-7.39 (4H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 4.55 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.88 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.67-3.54 (2H, m), 3.28 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.26 (2H, s), 1.70 (1H, br s), 1.52-1.46 (6H, m), 1.14 (3H, s), 1.14 (3H, s). MS (APCI) m/z : 543 $[(M+H)^+]$.

[0228] （実施例3）5-クロロ-N-〔4-〔（5-〔（2,4-ジメトキシフ

エニルメチル) -メチルアミノ] メチル} -1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2,2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-メトキシベンズアミド

[0229] [化45]



[0230] (工程1) 4-ニトロアンチピリン

アンチピリン 2.00 g (10.6 mmol) に 70% 硝酸 10 mL を加え、70℃で1時間半攪拌した。室温まで放冷後、反応液に氷水を加え、析出した固体を濾取、固体を少量のクロロホルムで洗浄後、乾燥することで標記化合物 1.63 g (65.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.60–7.51 (3H, m), 7.42–7.39 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.70 (3H, s).

MS (API) m/z : 234 [(M+H) $^+$].

(工程2) 5-(ブロモメチル)-1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程1で合成した4-ニトロアンチピリン 1.11 g (4.76 mmol) の塩化メチレン 25 mL 懸濁液に、1,1'-アゾビス(シクロヘキサノ-1-カルボニトリル) 0.0174 g (0.0714 mmol) を加え、N-ブロモコハク酸イミド 0.850 mg (4.76 mmol) を1時間かけて加えた。室温で16時間攪拌後、塩化メチレン 25 mL を追加し、反応系を均一とした後、室温で24時間攪拌した。N-ブロモコハク酸イミド 0.420 g (2.38 mmol) を追加し、室温で24時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; メタノール/酢酸エチル = 1/99 ~ 5/95)を用いて精製することで標記化合物 1.2

0 g (収率 80.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.63–7.56 (3H, m), 7.48–7.45 (2H, m), 5.08 (2H, s), 3.48 (3H, s).

MS (API) m/z : 312 $[(M+H)^+]$.

(工程 3) 5- { [(2, 4-ジメトキシフェニル) メチルアミノ] メチル } -1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程 2 で合成した 5- (ブromoメチル) -1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン 468 mg (1.50 mmol) の塩化メチレン 10 mL 溶液にトリエチルアミン 0.314 mL (228 mg, 2.25 mmol) を加えた後、(2, 4-ジメトキシベンジル) メチルアミン 326 mg (1.80 mmol) の塩化メチレン 5 mL 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル) を用いて精製することで標記化合物 637 mg を固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53–7.45 (3H, m), 7.27–7.25 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.45–6.41 (2H, m), 4.08 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.37 (3H, s).

MS (API) m/z : 413 $[(M+H)^+]$.

(工程 4) 4-アミノ-5- { [(2, 4-ジメトキシベンジル) メチルアミノ] メチル } -1-メチル-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程 3 で合成した 5- { [(2, 4-ジメトキシベンジル) メチルアミノ] メチル } -1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン 619 mg (1.50 mmol) のメタノール 20 mL 溶液に、5% 硫化プラチナカーボン 150 mg を加え、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。窒素置換後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；メタノール／クロロホルム＝１／９９～５／９５）を用いて精製し、標記化合物 381 mg（収率 66.4%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50–7.40 (4H, m), 7.24–7.16 (2H, m), 6.48–6.44 (2H, m), 3.81 (6H, s), 3.62 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.45 (2H, s), 2.80 (3H, s), 2.26 (3H, s).

MS (API) m/z : 383 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

（工程５）５－クロロ－ N －{４－[（５－{[（２，４－ジメトキシベンジル）メチルアミノ]メチル}－１－メチル－３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１ H －ピラゾール－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチル－４－オキソブチル}－２－メトキシベンズアミド

工程４で合成した４－アミノ－５－{[（２，４－ジメトキシベンジル）メチルアミノ]メチル}－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１ H －ピラゾール－３－オン 375 mg（0.980 mmol）の N ， N －ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液に、中間体 1b 293 mg（0.980 mmol）、 O －（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－ N ， N ， N' ， N' ，－テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト（ HATU ） 447 mg（1.18 mmol）、 N ， N －ジイソプロピルエチルアミン 0.250 mL（190 mg，1.47 mmol）を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；メタノール／クロロホルム＝１／９９～９／９１）を用いて精製し、さらに高速液体クロマトグラフィー（ $\text{NOMURA Developsil Combi}$ ，アセトニトリル／水、0.1%ギ酸溶液）にて精製することで標記化合物 410 mg（収率 63.0%）を固体として得た。

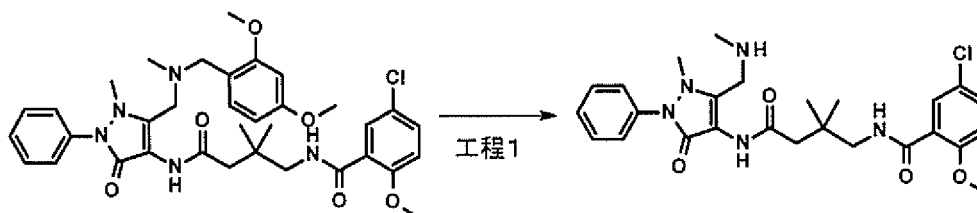
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (1H, s), 8.33 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.47–7.37 (5H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 7.19–7.17 (1H, m)

, 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.46-6.44 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.55-3.53 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.27 (5H, m), 1.12 (6H, s).

MS (API) m/z : 664 [(M+H)⁺].

(実施例4) 5-クロロ-N-(2, 2-ジメチル-4-{[1-メチル-5-(メチルアミノメチル)-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-4-オキソブチル)-2-メトキシベンズアミド

[0231] [化46]



[0232] (工程1) 5-クロロ-N-(2, 2-ジメチル-4-{[1-メチル-5-(メチルアミノメチル)-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-4-オキソブチル)-2-メトキシベンズアミド

実施例3の工程5で合成した5-クロロ-N-{4-[(5-{ [(2, 4-ジメトキシベンジル)メチルアミノ]メチル}-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-メトキシベンズアミド233mg (0.351mmol)の塩化メチレン2.0mL溶液に、トリフルオロ酢酸4.0mLと水1滴を加え、60℃で16時間半攪拌した。室温まで放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒;メタノール/クロロホルム=1/99~5/95)を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加えて固化し、酢酸エチルを減圧留去後、固

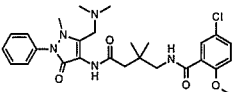
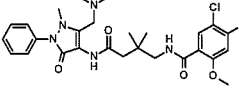
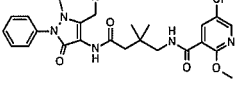
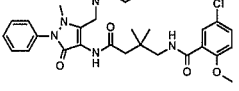
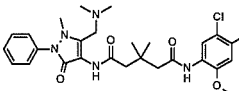
体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 136 mg (収率 75.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.95 (1H, s), 8.30 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.47–7.38 (5H, m), 7.30–7.28 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.56 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.21 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.29 (2H, s), 1.11 (6H, s).

MS (API) m/z : 514 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

実施例3の工程3の(2, 4-ジメトキシベンジル)メチルアミンの代わりに対応するアミンを用い、以降同様に反応させることによって、以下の実施例5～実施例9を合成した。表9に示す。

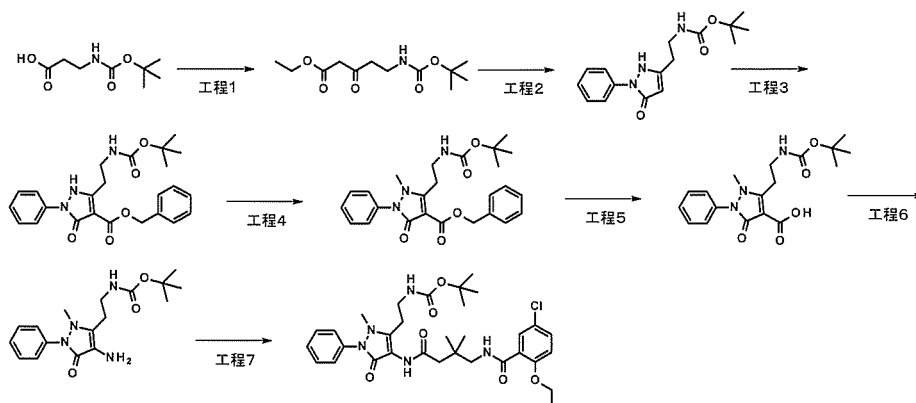
[0233] [表9]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
5		1 b	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.47–7.38 (5H, m), 7.30–7.27 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.55 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 1.12 (6H, s). MS (API) m/z : 528 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.
6		1 d	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.21 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.47–7.41 (4H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.54 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.31–2.28 (8H, m), 1.12 (6H, s). MS (API) m/z : 546 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.
7		1 i	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49–8.48 (2H, m), 8.41 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.47–7.42 (4H, m), 7.30–7.27 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.54 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.30–2.28 (8H, m), 1.12 (6H, s). MS (API) m/z : 529 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.
8		1 b	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.94 (1H, s), 8.26 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.47–7.38 (5H, m), 7.31–7.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.69–3.65 (4H, m), 3.56 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.20 (3H, s), 2.67–2.62 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.28 (2H, s), 1.12 (6H, s). MS (API) m/z : 558 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.
9		2 d	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42–8.36 (3H, m), 7.46–7.40 (4H, m), 7.30–7.27 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.25 (3H, s), 2.67 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.31 (6H, s), 1.17 (6H, s). MS (API) m/z : 546 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0234] (実施例10) tert-ブチルN-{2-[4({4-[5-クロロ-

2-エトキシベンゾイル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル} アミノ
) - 2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピ
 ラゾール-3-イル] エチル} カルバメート

[0235] [化47]



[0236] (工程1) 5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソペン
 タン酸エチル

マロン酸モノエチルカリウム 9.90 g (58.1 mmol) をアセトニ
 トリル 200 mL に懸濁させ、塩化マグネシウム 5.54 g (58.1 mmol)
) およびトリエチルアミン 8.10 mL (5.88 g, 58.1 mmol)
) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。ここに、3-(tert-ブトキシ
 カルボニルアミノ) プロピオン酸 10.0 g (52.9 mmol) をアセトニ
 トリル 200 mL に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 9.43
 g (58.1 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌することで調製した活
 性エステル溶液を加え、添加後 4 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反
 応混合物に 1 N 塩酸を加えることで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層
 を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下
 にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (昭光
 サイエнтиフィック社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 ~ 5
 0/50) で精製することで、標記化合物 13.7 g (収率 99.0%) を
 油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.99 (1H, br s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H

, q, J = 5.6 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz).

MS (APCI) m/z : 160 [(M-Boc+H)⁺].

(工程2) tert-ブチルN-[2-(3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル]カルバメート

工程1で合成した5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソペンタン酸エチル13.7g(52.9mmol)をトルエン200mLに溶解し、フェニルヒドラジン5.91mL(6.49g、58.2mmol)を加え、7.2時間加熱還流した。室温に冷却し、終夜放置後、再び5.8時間加熱還流した。室温に冷却し、減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=95/5~25/75)で精製した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、さらに減圧下にて乾燥することで標記化合物14.1g(収率87.7%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.51 (1H, br s), 7.72-7.70 (2H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.41 (1H, s), 3.19-3.15 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 304 [(M+H)⁺].

(工程3) 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

工程2で合成したtert-ブチルN-[2-(3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)エチル]カルバメート10.6g(35.1mmol)を1,4-ジオキサン360mLに溶解し、水酸化カルシウム5.72g(77.2mmol)を加えた。反応混合物を50℃にて0.8時間攪拌した後、氷冷下にて、クロロギ酸ベンジル5.26mL(6.28g、36.8mmol)を加え、90℃にて3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物に水および5N塩酸を加えることで酸性化し、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝57／43～0／100）で精製することにより、標記化合物14.5g（収率94.6%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.75–7.70 (2H, m), 7.47–7.44 (4H, m), 7.40–7.36 (2H, m), 7.34–7.28 (3H, m), 6.81 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.28 (2H, s), 3.27–3.22 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 438 $[(M+H)^+]$.

（工程4）5-〔2-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）エチル〕-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

工程3で得られた*tert*-ブチル*N*-〔2-（3-オキソ-2-フェニル-1*H*-ピラゾール-5-イル）エチル〕カルバメート5.00g（11.4mmol）を塩化メチレン60mLに溶解し、酢酸カリウム1.68g（14.7mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸メチル1.68mL（2.44g、14.9mmol）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝57／43～0／100）で精製することにより、標記化合物2.95g（収率57.2%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52–7.47 (4H, m), 7.42–7.38 (1H, m), 7.35–7.25 (5H, br m), 5.34 (2H, s), 4.98 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.46 (2H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.41 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 452 $[(M+H)^+]$.

（工程5）5-〔2-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）エチル〕-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン

酸

工程4で合成した5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル3.21g(7.11mmol)をエタノール70mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒(M型)2.0gを懸濁させ、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応系内を窒素で置換し、濾過した後、濾液を減圧下にて濃縮することで、標記化合物2.48g(収率96.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58-7.50 (3H, m), 7.37-7.35 (2H, m), 5.09 (1H, br s), 3.55-3.50 (2H, m), 3.47 (3H, br s), 3.33 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.40 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 362 $[(M+H)^+]$.

(工程6) tert-ブチルN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート

工程5で得られた5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸2.48g(6.86mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド50mLに溶解し、トリエチルアミン1.24mL(0.90g、8.92mmol)およびジフェニルリン酸アジド1.63mL(2.08g、7.55mmol)を加え室温にて1.8時間攪拌した。反応混合物を100℃に加熱したN,N-ジメチルホルムアミド/水(35mL/35mL)混合溶媒中に1.5時間かけて加え、同温にてさらに1時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、減圧下にて濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=85/15~0/100→

100/0~90/10)で精製することにより標記化合物1.17g(収率51.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.42 (4H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 5.15 (1H, br s), 3.42-3.38 (2H, m), 3.09 (2H, br s), 2.85 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 333 $[(M+H)^+]$.

(工程7) tert-ブチルN-{2-[4({4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] -3,3-ジメチルブタノイル} アミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル] エチル} カルバメート

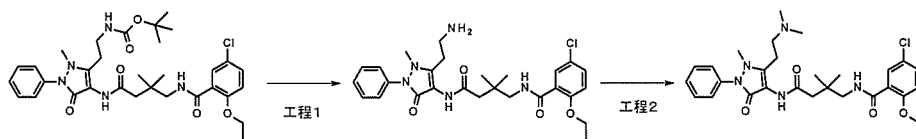
工程6で合成したtert-ブチルN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル) エチル] カルバメート0.320g(0.960mmol)をエタノール5.0mLに溶解し、中間体1a0.362g(1.16mmol)および4-(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリドn水和物(DMT-MM)0.346g(1.25mmol)を加え、室温にて15.5時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣に酢酸エチルを加えることで懸濁させ、固体を濾趣し、乾燥することで標記化合物0.401g(収率66.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.24 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.44-7.43 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.77 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.61 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.54-3.49 (2H, m), 3.14 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.53 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.12 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 628 $[(M+H)^+]$.

(実施例 11) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0237] [化49]



[0238] (工程 1) N-(4-{ [5-(2-アミノエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ }-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド

実施例 10 で合成した tert-ブチル N-{2-[4({4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] -3,3-ジメチルブタノイル} アミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル] エチル} カルバメート 1.04 g (1.66 mmol) をに 4 N 塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 20 mL およびエタノール 4 mL に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、標記化合物 0.930 g を定量的に固体として得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.25 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.45-7.43 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.53 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s).

(工程2) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

工程1で合成したN-(4-{[5-(2-アミノエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド1.38g(2.61mmol)をメタノール25mLに溶解し、ここに37%ホルムアルデヒド水溶液0.980mL(13.1mmol)、酢酸0.180mL(3.13mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.860g(13.1mmol)を加え、室温にて1.8時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒;塩化メチレン/メタノール=100/0~88/12)で精製した。減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え不溶物を濾取し、減圧下にて乾燥することで標記化合物1.00g(収率68.9%)を固体として得た。

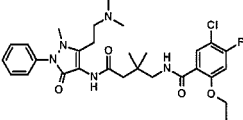
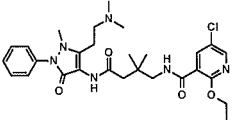
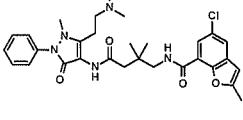
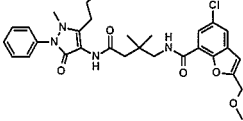
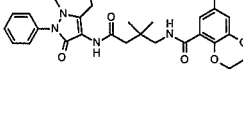
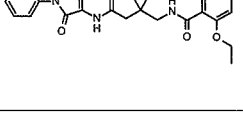
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.14 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.44-7.43 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.10 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.33 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.69 (2H, br s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 556 [(M+H)⁺].

同様に以下の実施例12~実施例25を合成した。表10に示す。

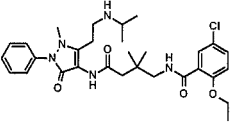
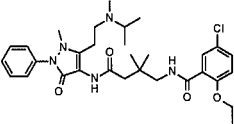
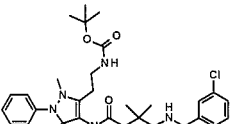
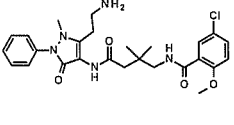
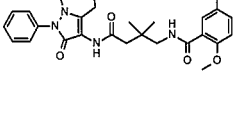
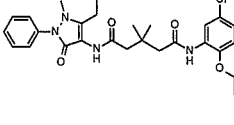
[0240]

[表10-1]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
1 2		1 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.00 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.24 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.44-7.43 (4H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.58 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.33 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.64 (2H, br s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (6H, s). MS (APCI) m/z : 574 [(M+H) ⁺].
1 3		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.81 (1H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.42 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.59 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.65 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (6H, s). MS (APCI) m/z : 557 [(M+H) ⁺].
1 4		3 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.41 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.43 (1H, br s), 3.67 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.11 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.51 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.32 (6H, s), 1.17 (6H, s). MS (APCI) m/z : 566 [(M+H) ⁺].
1 5		3 g	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.51 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.29-7.28 (1H, m), 6.74 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.65 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.43 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.86-2.83 (2H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.31 (6H, s), 1.18 (6H, s). MS (ESI) m/z: 596 [(M+H) ⁺].
1 6		3 e	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.08-8.02 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.44-4.40 (2H, m), 4.33-4.29 (2H, m), 3.55 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.69-2.64 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.28 (2H, s), 1.12 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 570 [(M+H) ⁺].
1 7		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.10 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.28-7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.12 (3H, s), 2.87-2.78 (4H, m), 2.62 (4H, q, J = 7.0 Hz), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (6H, s), 1.07 (6H, t, J = 7.0 Hz).

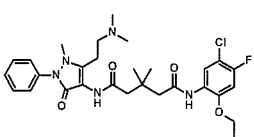
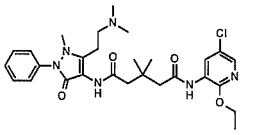
[0241]

[表10-2]

			MS (APCI) m/z : 584 [(M+H) ⁺].
1 8		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.21 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.44-7.37 (5H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.60 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.11 (3H, s), 2.99-2.96 (2H, m), 2.90-2.84 (3H, m), 2.26 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.13 (6H, s), 1.09 (6H, d, J = 6.1 Hz). MS (APCI) m/z : 570 [(M+H) ⁺].
1 9		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.07 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.22-8.20 (1H, m), 7.47-7.37 (5H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.12 (3H, s), 2.94-2.75 (5H, m), 2.30-2.28 (5H, m), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (6H, s), 1.04 (6H, d, J = 6.1 Hz). MS (APCI) m/z : 584 [(M+H) ⁺].
2 0		1 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.92 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41-7.40 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.26-7.23 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.69 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.95 (3H, s), 3.57 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.50-3.46 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.25 (2H, s), 1.40 (9H, s), 1.09 (6H, s). MS (APCI) m/z : 614 [(M+H) ⁺].
2 1		1 b	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.17 (3H, br s), 7.69 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.53-7.50 (3H, m), 7.43-7.41 (2H, m), 7.35-7.32 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.30 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.15-3.10 (2H, m), 2.94-2.91 (2H, m), 2.26 (2H, s), 1.03 (6H, s). MS (APCI) m/z : 514 [(M+H) ⁺].
2 2		1 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.87 (1H, s), 8.28 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.97 (3H, s), 3.57 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.12 (3H, s), 2.93-2.90 (2H, br m), 2.82-2.77 (2H, br m), 2.40 (6H, br s), 2.28 (2H, s), 1.11 (6H, s). MS (APCI) m/z : 542 [(M+H) ⁺].
2 3		2 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.38 (4H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.10 (3H, s), 2.87-2.83 (2H, m), 2.70-2.64 (4H, m), 2.49 (2H, s), 2.32 (6H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (6H, s). MS (APCI) m/z : 556 [(M+H) ⁺].

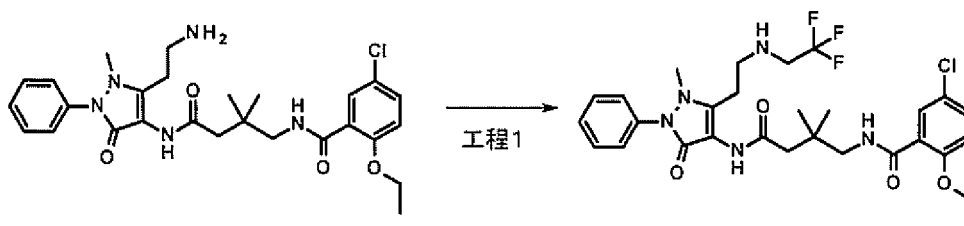
[0242]

[表10-3]

2 4		2 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.51 (2H, d, J = 3.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46-7.38 (4H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.11 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.67-2.63 (4H, m), 2.48 (2H, s), 2.31 (6H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (6H, s). MS (APCI) m/z : 574 [(M+H) ⁺].
2 5		2 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.76 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.47-7.26 (5H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.11 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68-2.63 (4H, m), 2.47 (2H, s), 2.31 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (6H, s). MS (APCI) m/z : 557 [(M+H) ⁺].

[0243] (実施例 2 6) 5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0244] [化50]



[0245] (工程 1) 5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

実施例 11 の工程 1 で合成した N-(4-{[5-(2-アミノエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ}-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド 360 mg (0.682 mmol) のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.197 mL (150 mg, 1.16 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル 0.147 mL (237 mg, 1.

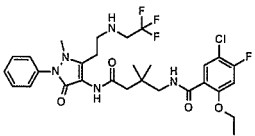
0.2 mmol) を加え、室温で 8 時間半攪拌後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.197 mL (150 mg, 1.16 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル 0.147 mL (237 mg, 1.02 mmol) を追加し、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; メタノール/酢酸エチル = 1/99 ~ 10/90) を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルとジエチルエーテルを加えて固化、有機溶媒を減圧濃縮後、固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 347 mg (収率 83.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.27 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47-7.37 (5H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.24 (2H, q, $J = 9.4$ Hz), 3.13-3.06 (5H, m), 2.87 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.78 (1H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 610 $[(M+H)^+]$.

同様に以下の実施例 27 を合成したものを表 11 に示す。

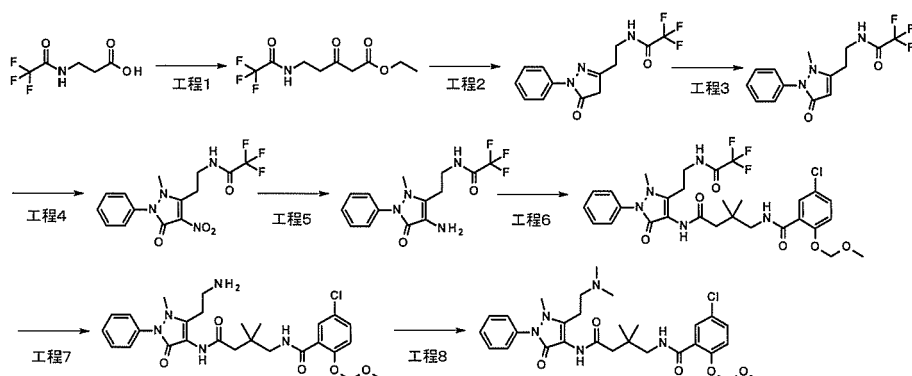
[0246] [表11]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
27		1c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (1H, s), 8.29-8.21 (2H, m), 7.46-7.40 (4H, m), 7.31-7.22 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.24 (2H, q, $J = 9.4$ Hz), 3.13-3.06 (5H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.26 (2H, s), 1.76 (1H, s), 1.54 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.11 (6H, s). MS (APCI) m/z : 628 $[(M+H)^+]$.

[0247] (実施例 28) 5-クロロ-N-[4-(5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル

]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド

[0248] [化50]



[0249] (工程1) 3-オキソ-5-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]ペンタン酸エチル

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1985, 1355-1362. 記載の方法に従い合成したN-トリフルオロアセチル-β-アラニン10.0g(54.0mmol)のテトラヒドロフラン250mL溶液に、氷冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール9.64g(59.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。別の反応容器にマロン酸モノエチルカリウム10.1g(59.4mmol)と塩化マグネシウム6.17g(64.8mmol)をテトラヒドロフラン250mLに懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン9.04mL(6.56g、64.8mmol)を加え室温で1時間攪拌後、上記反応液を1時間かけて滴下した。反応液を室温で62時間攪拌後、氷冷し、水を加えた後、濃塩酸で酸性とした。酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物12.2g(収率88.1%)を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.99 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.63 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.48 (2H, s), 2.89 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz).

MS (APCI) m/z : 256[(M+H)⁺].

(工程2) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(5-オキソ-1-フェニル-4-H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

工程1で合成した3-オキソ-5-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)アミノ]ペンタン酸エチル12.1g(47.4mmol)のトルエン250mL溶液に、フェニルヒドラジン4.76mL(5.23g, 48.4mmol)を加え、加熱還流下、発生する水を除去しながら2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を氷冷し、析出した固体を濾取、乾燥することで標記化合物9.94g(収率70.1%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.57 (1H, s), 9.53 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.42 (1H, s), 3.45 (2H, q, J = 6.7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.3 Hz).

MS (APCI) m/z : 300[(M+H)⁺].

(工程3) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

工程2で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(5-オキソ-1-フェニル-4-H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド2.00g(6.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド2.0mL溶液に、ヨウ化メタン2.08mL(4.74g, 33.4mmol)を加え、封管中、100℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に飽和重曹水と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣に酢酸エチルを加え固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物1.41g(収率67.3%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.85 (1H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 7.35-7.31 (3H, m), 5.31 (1H, s), 3.47 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.04 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.1 Hz).

MS (APCI) m/z : 314 $[(M+H)^+]$.

(工程4) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

工程3で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド1.72 g (5.49 mmol)のトリフルオロ酢酸17 mL溶液に、濃硝酸1.06 mL (1.48 g, 16.5 mmol)を加え、室温で0.75時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、固体を濾取、乾燥することで標記化合物1.70 g (収率86.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.35 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.64–7.55 (3H, m), 7.48–7.46 (2H, m), 3.83 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.35 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 359 $[(M+H)^+]$.

(工程5) N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

工程4で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド1.60 g (4.47 mmol)のエタノール22 mL懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒0.500 gを加え、水素雰囲気下、50℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、窒素置換し、反応液を濾過、減圧濃縮することで標記化合物1.46 g (収率99.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (1H, s), 7.47–7.42 (4H, m), 7.30–7.26 (1H, m),

3.65 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.03 (2H, s), 2.87–2.82 (5H, m).

MS (APCI) m/z : 329[(M+H)⁺].

(工程6) 5-クロロ-N- {2, 2-ジメチル-4- [(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5- {2- [(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] エチル} ピラゾール-4-イル) アミノ] -4-オキソブチル} -2- (メトキシメトキシ) ベンズアミド

工程5で合成したN- [2- (4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル) エチル] -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド 328 mg (1.00 mmol) のエタノール 10 mL 溶液に、中間体 1e 346 mg (1.05 mmol) と4- (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリニウムクロリド n 水和物 (DMT-MM) 494 mg (1.30 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒 ; メタノール/酢酸エチル = 1/99 ~ 10/90) を用いて精製し、標記化合物 633 mg (収率 98.9%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.65 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.19–8.16 (2H, m), 7.48–7.38 (5H, m), 7.31–7.28 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.33 (2H, s), 3.74 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.64 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.29 (2H, s), 1.08 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 640[(M+H)⁺].

(工程7) N- (4- { [5- (2-アミノエチル) -1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル) -5-クロロ-2- (メトキシメトキシ) ベンズアミド

工程6で合成した5-クロロ-N- {2, 2-ジメチル-4- [(1-メチ

ルー3-オキソ-2-フェニル-5-{2-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] エチル} ピラゾール-4-イル) アミノ]-4-オキソブチル}-2-(メトキシメトキシ) ベンズアミド 625 mg (0.976 mmol) のテトラヒドロフラン 6.0 mL 溶液に、メタノール 3.0 mL と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.93 mL (2.93 mmol) を加え、室温で 15 時間半撹拌した。減圧濃縮後、残渣に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 430 mg (収率 80.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.81 (1H, s), 8.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47-7.35 (5H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.33 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.11-3.06 (5H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.13 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 544 $[(M+H)^+]$.

(工程 8) 5-クロロ-N-[4-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド

工程 7 で合成した N-(4-{[5-(2-アミノエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド 425 mg (0.781 mmol) の塩化メチレン 10 mL 溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.352 mL (380 mg, 4.69 mmol) を加え室温で 20 分間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 993 mg (4.69 mmol) と酢酸 0.268 mL (281 mg, 4.69 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を無

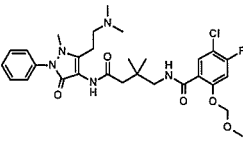
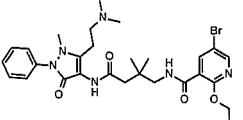
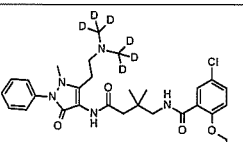
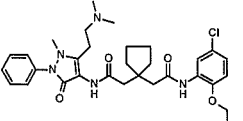
水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；メタノール／酢酸エチル＝１／９９～１５／８５）を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物４０８ｍｇ（収率９１．３％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.69 (1H, s), 8.33 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.47–7.35 (5H, m), 7.30–7.26 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.33 (2H, s), 3.57 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.86–2.82 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 1.12 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 572 $[(M+H)^+]$.

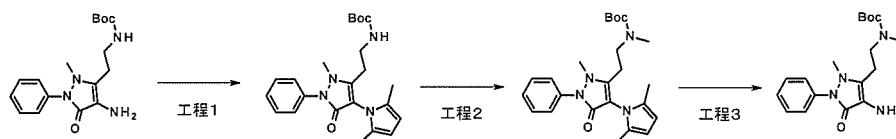
同様に以下の実施例２９～実施例３１を合成した。表１２に示す。

[0250] [表12]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
29		1 f	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (1H, s), 8.31–8.26 (2H, m), 7.47–7.40 (4H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.33 (2H, s), 3.56–3.51 (5H, m), 3.11 (3H, s), 2.86–2.82 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.12 (6H, s). MS (APCI) m/z : 590 $[(M+H)^+]$.
30		1 j	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.83 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.40 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48–7.40 (4H, m), 7.31–7.24 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.89–2.81 (2H, m), 2.71–2.64 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 601 $[(M+H)^+]$.
31		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.13 (1H, s), 8.38 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46–7.41 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.29–7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.87–2.80 (2H, m), 2.72–2.65 (2H, m), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 562 $[(M+H)^+]$.
32		2 h	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.45–7.39 (4H, m), 7.29–7.27 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.86–2.83 (2H, m), 2.75 (2H, s), 2.66–2.64 (2H, m), 2.53 (2H, s), 2.31 (6H, s), 1.71–1.66 (8H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 582 $[(M+H)^+]$.

[0251] (実施例33) 5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0252] [化51]



[0253] (工程1) tert-ブチルN-{2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]エチル}カルバメート

実施例10の工程6で合成したtert-ブチルN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート0.800g(2.41mmol)をトルエン20mlに懸濁し、ヘキサン-2,5-ジオン0.330g(2.89mmol)、トシル酸一水和物0.0137g(0.0722mmol)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、飽和重曹水を加え分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；酢酸エチル／ヘキサン=20／80～100／0)にて精製し、標記化合物1.09gを固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.48-7.42 (4H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 5.85 (2H, s), 4.62 (1H, br s), 3.26-3.21 (5H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.05 (6H, s), 1.40 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 411 [(M+H)⁺].

(工程2) tert-ブチルN-{2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ

ー 1 H-ピラゾール-3-イル] エチル} -N-メチルカルバメート

工程 1 で合成した *tert*-ブチル N- {2- [4- (2, 5-ジメチルピロール-1-イル) -2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-3-イル] エチル} カルバメート 1. 00 g (2. 44 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性) 0. 127 g (3. 17 mmol) を水冷下に加え、30 分攪拌した。反応液にヨウ化メタン 0. 591 ml (1. 35 g、9. 50 mmol) を加え 60℃で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒; 酢酸エチル/塩化メチレン=0/100~20/80) にて精製し、標記化合物 0. 453 g (収率 44. 0%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.48-7.43 (4H, m), 7.30 (1H, br s), 5.85 (2H, s), 3.42-3.14 (5H, m), 2.83-2.62 (5H, m), 2.05 (6H, s), 1.41 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 425 [(M+H)⁺].

(工程 3) *tert*-ブチル N- [2- (4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-3-イル) エチル] -N-メチルカルバメート

工程 2 で合成した *tert*-ブチル N- {2- [4- (2, 5-ジメチルピロール-1-イル) -2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-3-イル] エチル} -N-メチルカルバメート 0. 450 g (1. 06 mmol) をエタノール 8. 0 ml に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 1. 47 g (21. 2 mmol)、トリエチルアミン 1. 47 mL (1. 07 g、10. 6 mmol)、水 2. 0 ml を順次加え、スチール封管中、100℃で 10 時間、加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。

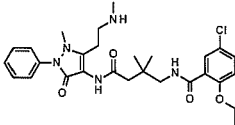
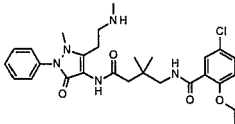
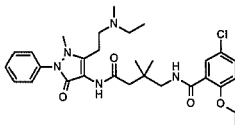
抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；メタノール／塩化メチレン＝０／１００～１０／９０）にて精製し、標記化合物０．２５６ｇ（収率７０．０％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46–7.38 (4H, m), 7.23–7.20 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.05–2.66 (8H, m), 1.45 (9H, s).

MS (APCI) m/z : 347 [(M+H) $^+$].

以降、実施例１０の工程７および実施例１１の工程１～工程２と同様にして、以下の実施例３３～実施例３５を合成した。表１３に示す。

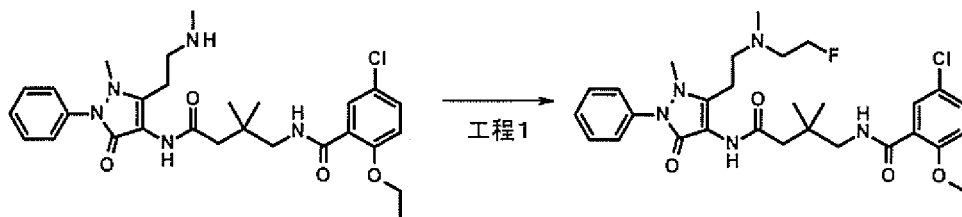
[0254] [表13]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
33		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.16 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.21–8.19 (1H, m), 7.47–7.37 (5H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.97–2.86 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (APCI) m/z : 542 [(M+H) $^+$].
34		1 c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.03 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.47–7.40 (4H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.97–2.85 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.26 (2H, s), 1.54 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (6H, s). MS (APCI) m/z : 560 [(M+H) $^+$].
35		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.08 (1H, s), 8.37 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.46–7.36 (5H, m), 7.30–7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.86–2.74 (4H, m), 2.52 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13–1.07 (9H, m). MS (APCI) m/z : 570 [(M+H) $^+$].

[0255] (実施例３６) ５－クロロ－２－エトキシ－ N －{４－[（５－{２－[２－フルオロエチル（メチル）アミノ]エチル}－１－メチル－３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１ H －ピラゾール－４－イル）アミノ]－２，２－ジメチル－４－オキソブチル}ベンズアミド

[0256]

[化52]



[0257] (工程1) 5-クロロ-2-エトキシ-N- {4- [(5- {2- [2-フルオロエチル (メチル) アミノ] エチル} -1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} ベンズアミド

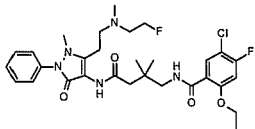
実施例33で合成した5-クロロ-N- [2, 2-ジメチル-4- ({1-メチル-5- [2- (メチルアミノ) エチル] -3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) -4-オキソブチル] -2-エトキシベンズアミド100mg (0.184mmol) にイソプロパノール1.0mL、1, 4-ジオキサン1.0mL、1-フルオロ-2-ヨードエタン48.1mg (0.277mmol)、炭酸カリウム38.3mg (0.277mmol)を加え、封管中、100℃で12時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を濾過、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; メタノール/酢酸エチル=1/99~12/88)を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルとジエチルエーテルを加えて固化し、有機溶媒を減圧留去後、固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物26.0mg (収率24.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.09 (1H, s), 8.37 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.46-7.37 (5H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.62 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.89-2.76 (6H, m), 2.42 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s).

MS (APCI) m/z :588[(M+H)⁺].

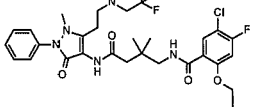
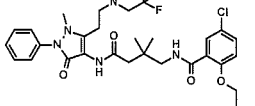
同様に以下の実施例 37 を合成した。表 14 に示す。

[0258] [表14]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
37		1c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.03 (1H, s), 8.27-8.19 (2H, m), 7.45-7.36 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.63 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.51 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.11 (3H, s), 2.88-2.78 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.29 (2H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s). MS (APCI) m/z : 606 [(M+H) ⁺].

[0259] 実施例 27 と同様にして、以下の実施例 38～実施例 39 を合成した。表 15 に示す。

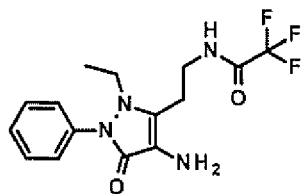
[0260] [表15]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
38		1c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.04 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.22 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.14-3.07 (5H, m), 2.99 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.53 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s). MS (APCI) m/z :642[(M+H) ⁺].
39		1a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.23 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.37 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.59 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.15-3.05 (5H, m), 2.99 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.54 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.12 (6H, s). MS (APCI) m/z :624[(M+H) ⁺].

[0261] (実施例 40) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-エチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0262]

[化58]



[0263] (工程1) N-[2-(4-アミノ-2-エチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

実施例28の工程3のヨウ化メタンの代わりにヨウ化エタンを用いて、以降実施例28の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (1H, s), 7.48-7.41 (4H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 3.63-3.62 (2H, m), 3.44 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.05 (2H, br s), 2.79 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 0.71 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

以降、実施例28の工程6～工程8と同様にして、以下の実施例40～実施例42を合成した。表16に示す。

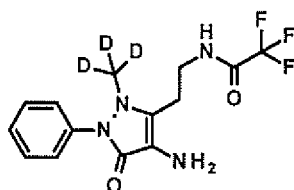
[0265]

[表16]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
4 0		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.99 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.36 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.64-3.58 (4H, m), 2.83-2.69 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (6H, s), 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS (APCI) m/z :570 [(M+H) ⁺].
4 1		1 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.80 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.23 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.48-7.41 (4H, m), 7.31-7.22 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.64-3.56 (4H, m), 2.83-2.79 (2H, m), 2.71-2.68 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (6H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS (APCI) m/z :588 [(M+H) ⁺].
4 2		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.40 (4H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.64-3.57 (4H, m), 2.83-2.79 (2H, m), 2.71-2.67 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (6H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS (APCI) m/z :571 [(M+H) ⁺].

[0266] (実施例43) 5-クロロ-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-オキソ-1-フェニル-2-(トリデューテリオメチル)ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0267] [化59]



[0268] (工程1) N-{2-[4-アミノ-5-オキソ-1-フェニル-2-(トリデューテリオメチル)ピラゾール-3-イル]エチル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

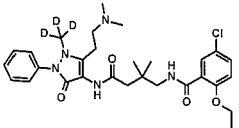
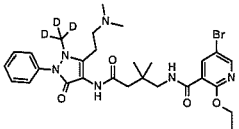
実施例28の工程3のヨウ化メタンの代わりにヨウ化メタン-d₃を用いて、以降実施例28の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (1H, br s), 7.49–7.41 (4H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 3.66 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.02 (2H, br s), 2.84 (2H, t, $J = 6.4$ Hz).

MS m/z : 332 $[(M+H)^+]$.

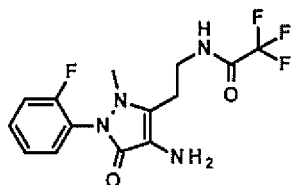
以降、実施例 66 の工程 7 ～工程 9 と同様にして、以下の実施例 43 ～実施例 44 を合成した。表 17 に示す。

[0269] [表17]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
43		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.12 (1H, s), 8.38 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48–7.35 (5H, m), 7.29–7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.88–2.80 (2H, m), 2.72–2.65 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 559 $[(M+H)^+]$.
44		1j	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.39 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48–7.40 (4H, m), 7.30–7.24 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.88–2.81 (2H, m), 2.71–2.63 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 604 $[(M+H)^+]$.

[0270] (実施例 45) 5-クロロ-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-5-オキソピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0271] [化60]



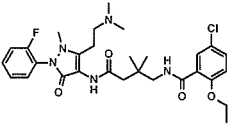
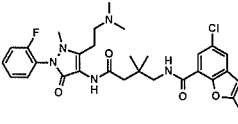
[0272] (工程 1) N-{2-[4-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-5-オキソピラゾール-3-イル]エチル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

実施例 28 の工程 2 のフェニルヒドラジンの代わりに塩酸 2-フルオロフェニルヒドラジンを用いて、以降実施例 28 の工程 5 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.53 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.47–7.43 (1H, m), 7.40–7.37 (1H, m), 7.33–7.29 (2H, m), 3.91 (2H, s), 3.43 (2H, dt, $J = 5.1$, 6.8 Hz), 3.32 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J = 6.8$ Hz).

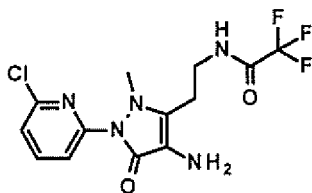
以降、実施例 28 の工程 6～工程 8 と同様にして、以下の実施例 45～実施例 46 を合成した。表 18 に示す。

[0273] [表18]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
45		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.89 (1H, br s), 8.37 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.39–7.35 (3H, m), 7.25–7.20 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.32 (6H, s), 2.28 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (APCI) m/z : 574 [(M+H)+].
46		3 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, br s), 7.98–7.95 (2H, br m), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41–7.35 (2H, m), 7.25–7.20 (2H, m), 6.43 (1H, br s), 3.65 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.51 (3H, s), 2.34 (2H, s), 2.30 (6H, s), 1.18 (6H, s). MS (APCI) m/z : 584 [(M+H)+].

[0274] (実施例 47) 5-クロロ-N-(4-{[1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(2-ジメチルアミノ)エチル]-2-メチル-5-オキソピラゾール-4-イル}アミノ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド

[0275] [化62]



[0276] (工程 1) N-{2-[4-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-メチル-5-オキソピラゾール-3-イル]エチル}-2,2,2-トリ

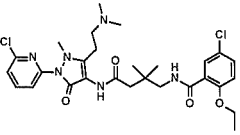
リフルオロアセトアミド

実施例 28 の工程 2 のフェニルヒドラジンの代わりに (6-クロロ-2-ピリジル) ヒドラジンを用いて、以降実施例 28 の工程 5 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (1H, br s), 8.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.67 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.99 (2H, br s), 2.86 (2H, t, $J = 6.1$ Hz).

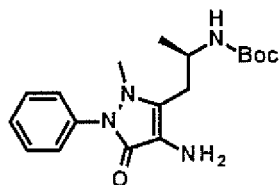
以降、実施例 66 の工程 7 ~ 工程 9 と同様にして、以下の実施例 47 を合成した。表 19 に示す。

[0277] [表19]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
47		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.43 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.61 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.43 (3H, s), 2.89-2.85 (2H, m), 2.77-2.73 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.29 (2H, s), 1.55 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17 (6H, s). MS (APCI) m/z : 591 [(M+H) $^+$].

[0278] (実施例 48) 5-クロロ-N-[4-({5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0279] [化63]



[0280] (工程 1) tert-ブチル-N-[(1R)-2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチルエチル]カルバメート

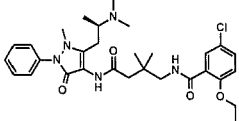
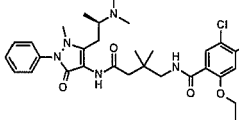
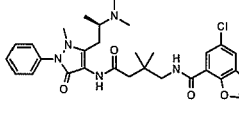
実施例 10 の工程 1 の 3- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸の代わりに (3 R) -3- (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を用いて、以降実施例 10 の工程 6 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.42 (4H, m), 7.27–7.23 (1H, m), 4.74 (1H, s), 4.00–3.93 (1H, m), 3.11 (2H, s), 2.89–2.82 (4H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS (APCI) m/z : 347[(M+H) $^+$].

以降、実施例 10 の工程 7 および実施例 11 の工程 1～工程 2 と同様にして、以下の実施例 48～実施例 50 を合成した。表 20 に示す。

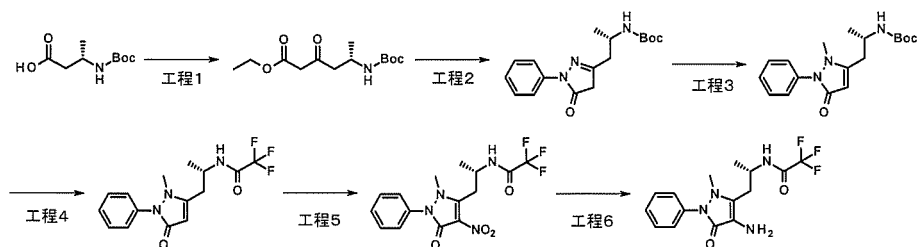
[0281] [表20]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
48		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.98 (1H, s), 8.37 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.46–7.36 (5H, m), 7.28–7.23 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.62–3.52 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.06–2.97 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 2.33 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.15–1.10 (9H, m). MS (APCI) m/z : 570 [(M+H) $^+$]. $[\alpha]_D^{20}$ -1.76 ($c = 1.08$, MeOH).
49		1 c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.84 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.22 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.46–7.41 (4H, m), 7.29–7.24 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.56 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.05–3.00 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 14.6, 4.6$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 2.34 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.54 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.14–1.10 (9H, m). MS (APCI) m/z : 588 [(M+H) $^+$]. $[\alpha]_D^{20}$ -1.33 ($c = 1.05$, MeOH).
50		3 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (1H, s), 7.96–7.92 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.47–7.40 (4H, m), 7.29–7.25 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.65 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.03–2.97 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 14.6, 4.9$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 2.51 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.33–2.32 (8H, m), 1.18 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.09 (3H, d, $J = 6.1$ Hz). MS (APCI) m/z : 588 [(M+H) $^+$]. $[\alpha]_D^{20}$ -2.05 ($c = 1.02$, MeOH).

[0282] (実施例 51) 5-クロロ-N-[4-({5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-}

ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-
-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0283] [化64]



[0284] (工程1) (5S)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-
オキソヘキサン酸エチル

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸25.0 g (115 mmol) をテトラヒドロフラン575 mL に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール20.5 g (127 mmol)、マロン酸モノエチルカリウム21.5 g (127 mmol) および塩化マグネシウム12.1 g (127 mmol) を加えて室温で16時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて酢酸エチルにて抽出したのち、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し標記化合物32.5 g (収率98.0%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.23-4.16 (2H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.50-3.41 (2H, m), 2.84-2.68 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.31-1.25 (3H, m), 1.23-1.20 (3H, m).

(工程2) tert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-(5-オキソ-1-フェニル-4H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート
工程1で合成した(5S)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソヘキサン酸エチル13.1 g (48.0 mmol) のトルエン250 mL 溶液に、フェニルヒドラジン4.72 mL (5.19 g, 48.0 mmol) を加え、加熱還流下、発生する水を除去しながら3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/塩化メチレン=9

／ 91 ～ 30 ／ 70) を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルとジイソプロピルエーテルを加えて固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物 10.7 g (収率 70.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.54–4.52 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.73 (1H, d, $J = 23.1$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 23.1$ Hz), 2.68–2.56 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.28 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS (APCI) m/z : 318 $[(M+H)^+]$.

(工程3) tert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート

工程2で合成した tert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-(5-オキソ-1-フェニル-4H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート 10.7 g (33.7 mmol) の塩化メチレン 160 mL 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 8.60 mL (6.54 g, 50.6 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸メチル 5.34 mL (7.75 g, 47.2 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; メタノール/酢酸エチル = 0/100 ~ 12/88) を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、有機溶媒を減圧留去後、固体をジイソプロピルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 7.00 g (収率 62.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48–7.44 (2H, m), 7.39–7.36 (2H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 5.44 (1H, s), 4.57–4.56 (1H, m), 3.98–3.92 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.89–2.84 (1H, m), 2.65–2.59 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z :332 [(M+H)⁺].

(工程4) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

工程3で合成したtert-ブチルN-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]カルバメート6.00g(18.1mmol)に氷冷下、エタノール6.0mLと4N塩酸-1, 4-ジオキサン60mLを加え、室温で1時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に塩化メチレン90mLを加え、氷冷下、トリエチルアミン12.6mL(9.17g, 90.5mmol)を加えた後、無水トリフルオロ酢酸5.04mL(7.60g, 36.2mmol)を加え、氷冷下4時間半攪拌した。反応液に、トリエチルアミン7.58mL(5.50g, 54.3mmol)と無水トリフルオロ酢酸5.04mL(7.60g, 36.2mmol)を追加し、氷冷下1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒;メタノール/酢酸エチル=1/99~15/85)を用いて精製した。減圧濃縮後、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物5.25g(収率88.6%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.87 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.36-7.30 (3H, m), 5.30 (1H, s), 4.24-4.13 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 14.9, 7.0 Hz), 2.68 (1H, dd, J= 15.2, 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7.3 Hz).

MS (APCI) m/z :328 [(M+H)⁺].

(工程5) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド

工程4で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド5. 25 g (16. 0 mmol)のトリフルオロ酢酸80 mL溶液に、濃硝酸3. 09 mL (4. 33 g, 48. 1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣に酢酸エチル、ジエチルエーテルを加えて固化し、固体を濾取、乾燥することで標記化合物4. 00 g (収率67. 0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.50 (3H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 4.42-4.35 (1H, m), 3.48-3.36 (5H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz).

MS (APCI) m/z : 373 [(M+H) $^+$].

(工程6) N-[(1S)-2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチルエチル]2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

工程5で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(1S)-1-メチル-2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アセトアミド4. 00 g (10. 7 mmol)のメタノール100 mL溶液に、10%パラジウム炭素触媒1. 50 gを加え、水素雰囲気下、室温で3. 75時間攪拌した。窒素置換後、反応液を濾過、減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、ジエチルエーテルを加えて固化、固体を濾取、乾燥することで標記化合物3. 33 g (収率90. 5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.50-7.41 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 4.39-4.29 (1H, m), 3.09 (2H, s), 2.89-2.74 (5H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz).

MS (APCI) m/z : 343 [(M+H) $^+$].

以降、実施例 28 の工程 6 ～工程 8 と同様にして、以下の実施例 51 ～実施例 54 を合成した。表 21 に示す。

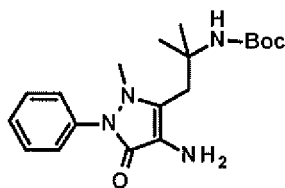
[0285] [表21]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
51		1a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.97 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.46-7.36 (5H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.62-3.52 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.06-2.97 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 14.6, 4.9 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 14.6, 9.5 Hz), 2.33 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz). MS (APCI) m/z :570 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +1.69 (c = 1.00, MeOH).
52		1c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.83 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 3.05-2.96 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 14.3, 5.2 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 14.0, 9.1 Hz), 2.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.10 (3H, d, J = 6.7 Hz). MS (APCI) m/z :588 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +1.66 (c = 1.02, MeOH).
53		1h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.47-7.41 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 3.04-2.89 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.6, 9.1 Hz), 2.32 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (6H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz). MS (APCI) m/z :571 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +2.26 (c = 1.02, MeOH).
54		3a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.50 (1H, s), 7.96-7.93 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.43 (1H, s), 3.65 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 3.04-2.96 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 14.3, 4.9 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 14.3, 8.9 Hz), 2.51 (3H, s), 2.33-2.31 (8H, m), 1.18 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz). MS (ESI) m/z :580 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +2.27 (c = 1.02, MeOH).

[0286] (実施例 55) N- (4- { [5- (2-アミノ-2-メチルプロピル) -1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル) -5-クロロ-2-エトキシベンズアミド

[0287]

[化65]



[0288] (工程1) tert-ブチルN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,1-ジメチルエチル]カルバメート

実施例10の工程1の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸の代わりに実施例59の工程1で合成した3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸エチルを用いて、以降実施例10の工程6までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

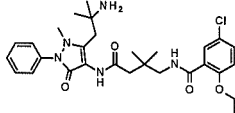
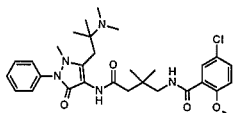
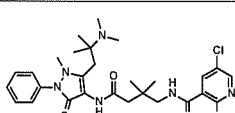
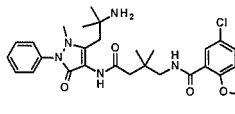
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.26–7.22 (1H, m), 4.66 (1H, s), 3.22 (2H, s), 2.97 (2H, s), 2.80 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.43 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 361 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例10の工程7および実施例11の工程1～工程2と同様にして、以下の実施例55～実施例58を合成した。表22に示す。

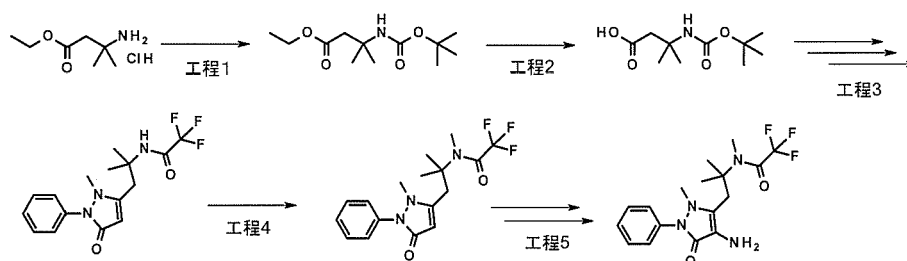
[0289]

[表22]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
5 5		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.07 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 6.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.47-7.43 (4H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.12 (3H, s), 2.81 (2H, s), 2.27 (2H, s), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (6H, s), 1.16 (6H, s). MS (ESI) m/z : 556 [(M+H) ⁺].
5 6		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.94 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 6.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.09 (3H, s), 2.85 (2H, s), 2.36 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.20 (6H, s), 1.16 (6H, s). MS (ESI) m/z : 584 [(M+H) ⁺].
5 7		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.39 (1H, br s), 8.18 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.28-7.28 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.09 (3H, s), 2.86 (2H, s), 2.35 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18 (6H, s), 1.16 (6H, s). MS (ESI) m/z : 585 [(M+H) ⁺].
5 8		3 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.57 (1H, s), 7.94-7.94 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.29-7.28 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.66 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.12 (3H, s), 2.81 (2H, s), 2.53 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.33 (2H, s), 1.28 (6H, s), 1.21 (6H, s). MS (ESI) m/z : 566 [(M+H) ⁺].

[0290] (実施例 5 9) 5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-メチル-2-(メチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0291] [化66]



[0292] (工程 1) 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸エチル

3-アミノ-3-メチルブタン酸エチル塩酸塩 10.5 g (57.5 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、トリエチルアミン 8.19 mL (5.95 g, 58.8 mmol) および二炭酸ジtert-ブチル 9.41 g (43.1 mmol) を加え、室温にて 71.7 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝98／2～50／50）で精製することにより、標記化合物 10.4 g（収率 73.7%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.91 (1H, br s), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.67 (2H, s), 1.43 (9H, s), 1.38 (6H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

（工程 2）3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸

工程 1 で合成した 3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸エチル 10.4 g (42.5 mmol) をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 mL を加え、室温にて 16 時間攪拌した。ここにメタノール 50 mL を加え、さらに 3 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下にて留去することで得られた水溶液に 1 N 塩酸 120 mL を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで標記化合物 10.2 g（収率 99.0%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.97 (1H, br s), 2.73 (2H, br s), 1.45 (9H, s), 1.40 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 216 [(M-H) $^-$].

（工程 3）N-〔1,1-ジメチル-2-（2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル）エチル〕2,2,2-トリフルオロアセトアミド

実施例 51 の工程 1 の (3S)-3-（tert-ブトキシカルボニルアミ

ノ) ブタン酸の代わりに工程2で合成した3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を用いて、以降実施例51の工程4までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.43 (2H, m), 7.33-7.28 (3H, m), 7.01 (1H, br s), 5.41 (1H, s), 3.06 (2H, s), 3.04 (3H, s), 1.48 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 342 [(M+H) $^+$].

(工程4) N-[1, 1-ジメチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル] 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

工程3で合成したN-[1, 1-ジメチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル] 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド4.24 g (12.4 mmol)をアセトニトリル120 mLに溶解し、炭酸カリウム2.58 g (18.6 mmol)、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム0.40 g (1.24 mmol)、およびヨウ化メタン7.73 mL (17.6 g, 124 mmol)を加え、80℃にて18時間攪拌した。室温に冷却した後、ヨウ化メタン3.87 mL (8.82 g, 62.1 mmol)を追加し、再び80℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/10%メタノール-酢酸エチル=50/50~40/60)で精製することにより、標記化合物2.56 g (収率58.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.44 (2H, m), 7.35-7.28 (3H, m), 5.50 (1H, s), 3.25 (2H, s), 3.05 (3H, s), 3.02 (3H, br s), 1.60 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 356 [(M+H) $^+$].

(工程5) N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 1-ジメチル

エチル] - 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

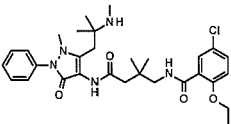
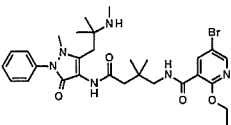
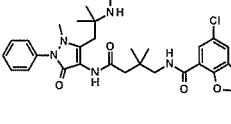
実施例66の工程4の2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミドの代わりに工程4で合成したN-[1, 1-ジメチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドを用いて、以降、実施例66の工程5までと同様の反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.42 (4H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 3.19 (4H, br s), 3.00 (3H, s), 2.77 (3H, s), 1.61 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 371 [(M+H) $^+$].

以降、実施例28の工程6～工程7と同様にして、以下の実施例59～実施例61を合成した。表23に示す。

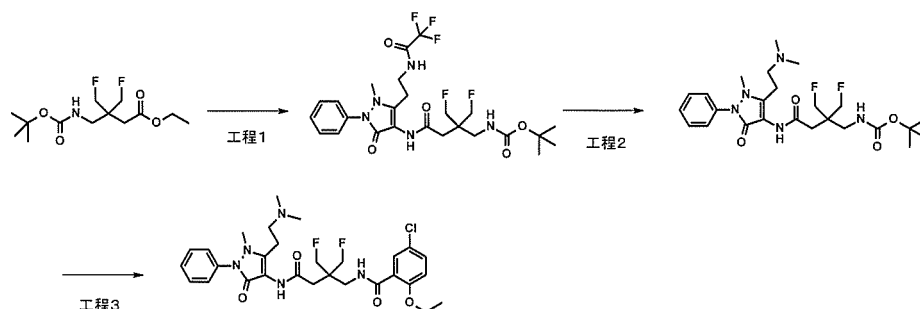
[0293] [表23]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
59		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.01 (1H, br s), 8.36 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.82 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (2H, s), 1.52 (4H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (6H, s), 1.16 (6H, s). MS (APCI) m/z : 570 [(M+H) $^+$].
60		1 j	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.69 (1H, br s), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.41 (4H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.84 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.20 (6H, s), 1.16 (6H, s). MS (APCI) m/z : 615 [(M+H) $^+$].
61		3 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (1H, br s), 7.95-7.92 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.43 (1H, s), 3.66 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.82 (2H, s), 2.52 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.33 (2H, s), 1.20 (12H, 2s). MS (APCI) m/z : 580 [(M+H) $^+$].

[0294] (実施例62) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾロ-4-イル} アミノ)-2, 2-ビス(フルオロメチル)-4-オキソブチル]-2-エト

キシベンズアミド

[0295] [化67]



[0296] (工程1) *tert*-ブチルN- {2, 2-ビス (フルオロメチル) -4- [(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5- {2- [(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] エチル} ピラゾロ-4-イル) アミノ] -4-オキソブチル} カルバメート

J. Med. Chem. 2011, 54, 7030-7054記載の方法により調製した3- [(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) メチル] -4-フルオロ-3-(フルオロメチル) ブタン酸エチル0.295g (1.00mmol) を1, 4-ジオキサン8.0mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液2.0mLを加え、12時間攪拌した。反応液に1N塩酸2.0mLを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗カルボン酸をアセトニトリル5.0mLに溶解し、実施例28の工程5で合成したN- [2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニルピラゾロ-3-イル) エチル] -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド0.328g (1.00mmol) および4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリンn水和物 (DMT-MM) 0.651g (2.00mmol) を加え、18時間攪拌した。反応液に1N塩酸2mLを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=50/50~10/90) を用

いて精製し、標記化合物0.529 g (収率92.0%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.74 (1H, br s), 8.48 (1H, br s), 7.52–7.46 (2H, m), 7.39–7.31 (3H, m), 5.02 (1H, br s), 4.55–4.49 (2H, m), 4.43–4.37 (2H, m), 3.75–3.69 (2H, m), 3.47–3.43 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.01–2.95 (2H, m), 2.42 (2H, s), 1.44 (9H, s).

(工程2) tert-ブチルN-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾロ-4-イル} アミノ)-2,2-ビス(フルオロメチル)-4-オキソブチル]カルバメート

工程1で合成したtert-ブチルN-{2,2-ビス(フルオロメチル)-4-[(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-{2-[(2,2,2-トリフルオロアセチル)アミノ]エチル}ピラゾロ-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル}カルバメート0.529 g (0.910 mmol)を1,4-ジオキサン10 mLに溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液4.0 mLを加え、12時間攪拌した。反応液に1 N塩酸4.0 mLを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗アミン体をメタノール6.0 mLに溶解し、37%ホルムアルデヒド0.388 mL (4.55 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.960 g (4.55 mmol)を加えて、3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒;メタノール/酢酸エチル=10/90~30/70)を用いて精製し、標記化合物0.255 g (収率55.0%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, br s), 7.48–7.39 (4H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 5.31–5.26 (1H, m), 4.59–4.52 (2H, m), 4.47–4.42 (2H, m), 3.43–3.3

7 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.83-2.78 (2H, m), 2.67-2.62 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.32 (6H, s), 1.44 (9H, s).

(工程3) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾロ-4-イル} アミノ)-2, 2-ビス(フルオロメチル)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

工程2で合成したtert-ブチルN-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾロ-4-イル} アミノ)-2, 2-ビス(フルオロメチル)-4-オキソブチル]カルバメート0.250g (0.490mmol)を4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液5.0mLに溶解させ室温にて30分間攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた粗アミン体を、塩化メチレン5.0mLに懸濁させ、トリエチルアミン0.342mL (0.298g, 2.95mmol)および5-クロロ-2-エトキシベンゾイルクロリド0.139g (0.640mmol)を加えて1時間攪拌した、反応溶液に水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒;メタノール/酢酸エチル=1/99~10/90)を用いて精製し、標記化合物0.174g(収率60.0%)を固体として得た。

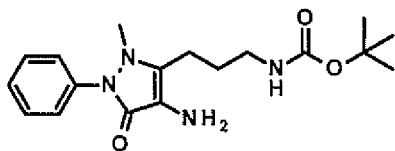
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.04 (1H, s), 8.45-8.40 (1H, m), 8.18 (1H, s), 7.48-7.37 (5H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.67-4.57 (2H, m), 4.54-4.46 (2H, m), 4.23-4.16 (2H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.85-2.80 (2H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 2.39 (2H, s), 2.33 (6H, s), 1.52 (4H, t, $J = 6.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 592 [(M+H) $^+$].

(実施例63) 5-クロロ-N-[4-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-

1 H-ピラゾール-4-イル} アミノ) - 2, 2-ジメチル-4-オキソブチル] - 2-エトキシベンズアミド

[0297] [化68]



[0298] (工程1) tert-ブチルN-[3-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]カルバメート

実施例10の工程1の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸の代わりに4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を用いて、以降実施例10の工程6までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.41 (4H, m), 7.27–7.21 (1H, m), 4.93 (1H, br s), 3.25–3.17 (2H, m), 3.07 (2H, br s), 2.83 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.89–1.80 (2H, m), 1.45 (9H, s).

以降、実施例10の工程7および実施例11の工程1～工程2と同様にして、以下の実施例63～実施例65を合成した。表24に示す。

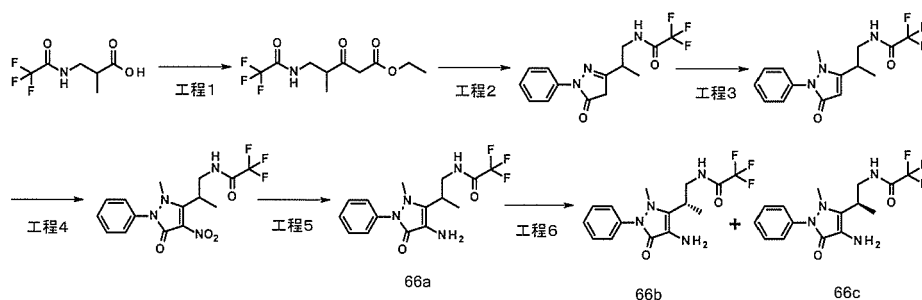
[0299]

[表24]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
6 3		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.08 (1H, br s), 8.42-8.35 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.36 (5H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.10 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.26 (2H, s), 2.25 (6H, s), 1.93-1.84 (2H, m), 1.53 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.14 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 570 [(M+H) ⁺].
6 4		1 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 12.08 (1H, br s), 8.24-8.17 (2H, m), 7.59-7.52 (2H, m), 7.50-7.43 (3H, m), 6.80 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.41 (3H, s), 3.33-3.26 (2H, m), 3.09-3.02 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.53-2.50 (2H, m), 2.47-2.38 (2H, m), 1.55 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.14 (6H, s). MS (APCI) m/z : 588 [(M+H) ⁺].
6 5		3 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.62 (1H, s), 8.02-7.97 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.42 (1H, s), 3.65 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.09 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.52 (3H, s), 2.36-2.31 (4H, m), 2.24 (6H, s), 1.92-1.82 (2H, m), 1.18 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 580 [(M+H) ⁺].

[0300] (実施例 6 6) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0301] [化69]



[0302] (工程 1) 4-メチル-3-オキソ-5-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] ペンタン酸エチル

European Journal of Organic Chemistry, 2012, 29, 5774-5788. 記載の方法に従い合成した N-トリフルオロアセチル-β-アミノイソブタン酸 5.00 g (25.1

mmol) のテトラヒドロフラン 125 mL 溶液に、氷冷下、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 4.48 g (27.6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。別の反応容器にマロン酸モノエチルカリウム 4.70 g (27.6 mmol) と塩化マグネシウム 2.87 g (30.1 mmol) をテトラヒドロフラン 125 mL に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 4.20 mL (3.05 g, 30.1 mmol) を加え室温で 45 分間攪拌後、上記反応液を 1 時間かけて滴下した。反応液を室温で 16 時間攪拌後、水を加え、濃塩酸で酸性とした。酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝17／83～38／62）を用いて精製することで標記化合物 3.94 g（収率 58.3%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.99 (1H, s), 4.24-4.18 (2H, m), 3.60-3.44 (4H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 1.30-1.18 (6H, m).

MS (APCI) m/z : 270 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

（工程 2）2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(5-オキソ-1-フェニル-4H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミド

工程 1 で合成した 4-メチル-3-オキソ-5-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)アミノ]ペンタン酸エチル 3.94 g (14.6 mmol) のトルエン 70 mL 溶液に、フェニルヒドラジン 1.44 mL (1.58 g, 14.6 mmol) を加え、加熱還流下、発生する水を除去しながら 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；酢酸エチル／塩化メチレン＝9／91～30／70）を用いて精製した。減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、有機溶媒を減圧留去後、固体をジイソプロピルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物 3.04 g（収率 66.3%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.55 (1H, s), 9.48 (1H, s), 7.72-7.69 (2H, m), 7

.45-7.41 (2H, m), 7.24-7.21 (1H, m), 5.43 (1H, s), 3.48-3.27 (2H, m, +H₂O), 3.00-2.91 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz).

MS (APCI) m/z : 314 [(M+H)⁺].

(工程3) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミド

工程2で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(5-オキソ-1-フェニル-4H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミド3.04 g (9.70 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド3.0 mL溶液に、ヨウ化メタン3.02 mL (6.89 g, 48.5 mmol)を加え、封管中、100℃で3.5時間攪拌した。室温まで放冷後、ヨウ化メタン1.81 mL (4.13 g, 29.1 mmol)を追加し、さらに封管中、100℃で3.75時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液に飽和重曹水と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; メタノール/酢酸エチル=1/99~10/90)を用いて精製した。減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁、濾取、乾燥することで標記化合物2.63 g (収率82.8%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.99 (1H, s), 7.50-7.46 (2H, m), 7.36-7.33 (3H, m), 5.11 (1H, s), 3.56-3.49 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.69-2.62 (1H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.7 Hz).

MS (APCI) m/z : 328 [(M+H)⁺].

(工程4) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミド

工程3で合成した2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル

）プロピル] アセトアミド 2.63 g (8.04 mmol) のトリフルオロ酢酸 40 mL 溶液に、濃硝酸 1.55 mL (2.17 g, 24.1 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した固体を濾取、乾燥することで標記化合物 2.55 g (収率 85.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.63–7.53 (3H, m), 7.38–7.35 (2H, m), 3.88–3.82 (2H, m), 3.68–3.62 (1H, m), 3.41 (3H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).

MS (APCI) m/z : 373 [(M+H) $^+$].

(工程 5) N-〔2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 66a)

工程 4 で合成した 2,2,2-トリフルオロ-N-〔2-(2-メチル-4-ニトロ-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミド 2.55 g (6.85 mmol) のメタノール 300 mL 懸濁液を 50℃ に加温して均一とした後、10%パラジウム炭素触媒 1.00 g を加え、水素雰囲気下、50℃ で 5 時間攪拌した。室温まで放冷後、窒素置換し、反応液を濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルを用いて固化させ、固体を濾取、乾燥することで標記化合物 (中間体 66a) 1.85 g (収率 78.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47 (1H, s), 7.48–7.41 (4H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 3.74–3.58 (2H, m), 3.15–3.06 (1H, m), 2.96 (2H, s), 2.87 (3H, s), 1.37 (3H, d, J = 7.3 Hz).

MS (APCI) m/z : 343 [(M+H) $^+$].

(工程 6) N-〔(2S)-2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 66b) および N-〔

(2R) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (中間体 66c)

工程 5 で合成した N - [2 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (中間体 66a) 5.26 g (15.4 mmol) をキラルカラムクロマトグラフィー (CHIRALPAK IC, エタノール/ヘキサン = 1/1) で分割し、N - [(2S) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (中間体 66b) 2.48 g (収率 47.1%, >99% ee) を固体として、N - [(2R) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - ピラゾール - 3 - イル) プロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (中間体 66c) 2.58 g (収率 49.0%, >99% ee) を固体としてそれぞれ得た。

中間体 66b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (1H, s), 7.48-7.41 (4H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 3.75-3.64 (2H, m), 3.14-3.01 (3H, m), 2.87 (3H, s), 1.38 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 343 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +94.9$ ($c = 1.01$, MeOH).

(2S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロパン酸を用いて、実施例 51 の工程 1 ~ 工程 6 と同様に合成を行い、中間体 66b が (S) 体であることを確認した。

中間体 66c

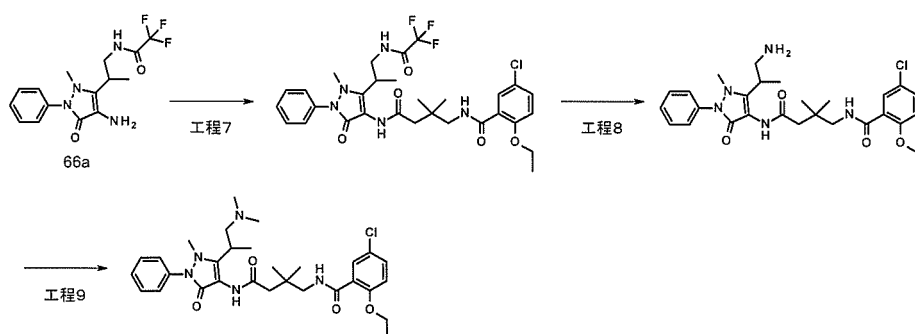
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (1H, s), 7.47-7.41 (4H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 3.75-3.63 (2H, m), 3.14-3.01 (3H, m), 2.87 (3H, s), 1.38 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z :343 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_D^{20}$ -95.0 (c = 1.00, MeOH).

(2R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロパン酸を用いて、実施例51の工程1～工程6と同様に合成を行い、中間体66cが(R)体であることを確認した。

[0303] [化70]



[0304] (工程7) 5-クロロ-N- {2, 2-ジメチル-4- [(1-メチル-5- {1-メチル-2- [(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] エチル} -3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -4-オキソブチル} -2-エトキシベンズアミド
 中間体1a 1.91 g (6.10 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド30 mLに溶解し、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N', -テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 2.74 g (7.20 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.25 mL (0.93 g, 7.20 mmol) を加え室温で攪拌した。ここに、工程5で合成したN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル) プロピル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (中間体66a) 2.05 g (6.00 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をアミノシリカーシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ

社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝３０／７０～０／１００→１００／０～８０／２０）で精製し、標記化合物３．０２ｇ（収率７８．９％）を固体として得た。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.89 (1H, s), 8.98–8.96 (1H, br m), 8.44 (1H, t, J = 6.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.47–7.37 (5H, m), 7.29–7.28 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.96–3.93 (1H, m), 3.76–3.71 (1H, m), 3.55–3.40 (3H, m), 3.07 (3H, s), 2.33 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.7 Hz), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, s), 1.11 (3H, s).

（工程８） $\text{N}-\{4-\{[5-(2-\text{アミノ}-1-\text{メチルエチル})-1-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2-\text{フェニル}-2,3-\text{ジヒドロ}-1\text{H}-\text{ピラゾール}-4-\text{イル}]\text{アミノ}\}-2,2-\text{ジメチル}-4-\text{オキソブチル}\}-5-\text{クロロ}-2-\text{エトキシベンズアミド}$

工程７で合成した５クロロ－ $\text{N}-\{2,2-\text{ジメチル}-4-[(1-\text{メチル}-5-\{1-\text{メチル}-2-[(2,2,2-\text{トリフルオロアセチル})\text{アミノ}]\text{エチル}]-3-\text{オキソ}-2-\text{フェニル}-2,3-\text{ジヒドロ}-1\text{H}-\text{ピラゾール}-4-\text{イル})\text{アミノ}]-4-\text{オキソブチル}\}-2-\text{エトキシベンズアミド}$ ３．０２ｇ（４．７３ｍｍｏｌ）をエタノール２０ｍＬに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１０ｍＬを加え、室温で１時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して標記化合物２．４４ｇ（収率９５．２％）を固体として得た。

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.43–7.40 (5H, m), 7.26–7.23 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 14.0, 6.7 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 14.0, 6.7 Hz), 3.21–3.15 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.98–2.94 (2H, m), 2.28 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.52 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.17 (3H, s), 1.1

4 (3H, s).

(工程9) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

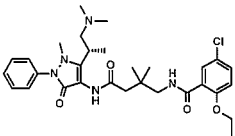
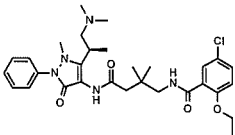
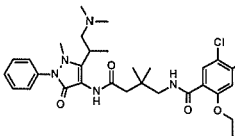
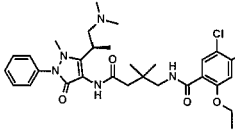
工程8で合成したN-(4-{[5-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド 2.44 g (4.50 mmol) を塩化メチレン 15 mL およびメタノール 15 mL に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.82 g (18.0 mmol) を加え、室温で攪拌した。ここに、37%ホルムアルデヒド水溶液 5.0 mL を加えて行き、添加後室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に飽和重曹水を加えて中和後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=30/70~0/100→100/0~80/20) で精製した。溶媒を濃縮後、残渣に酢酸エチル/ジエチルエーテルを加えて固化し、濾取してジエチルエーテルで洗浄後、乾燥して標記化合物 2.02 g (収率 78.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.14 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.45–7.37 (5H, m), 7.27–7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz), 3.14 (3H, s), 3.09–3.00 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 12.2, 7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 12.2, 7.9$ Hz), 2.30 (6H, s), 2.24 (2H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 570 $[(M+H)^+]$.

同様に、以下の実施例 6 7 ～実施例 7 5 を合成した。表 2 5 に示す。

[0307] [表25-1]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
6 7		1 a 6 6 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.12 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.43-7.37 (5H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 14.3, 6.7 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 14.3, 6.7 Hz), 3.13 (3H, s), 3.09-3.00 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 12.1, 7.3 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 12.1, 7.9 Hz), 2.30 (6H, s), 2.24 (2H, d, J = 3.0 Hz), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, s). MS (APCI) m/z :570 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +7.63 (c = 1.05, MeOH).
6 8		1 a 6 6 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.12 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.45-7.36 (5H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 14.0, 6.7 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 14.0, 6.7 Hz), 3.13 (3H, s), 3.09-3.00 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 12.1, 7.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 12.1, 7.9 Hz), 2.30 (6H, s), 2.24 (2H, d, J = 3.0 Hz), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, s). MS (APCI) m/z :570 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ -7.51 (c = 1.04, MeOH).
6 9		1 c 6 6 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.96 (1H, s), 8.28-8.23 (2H, m), 7.43-7.42 (4H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.67-3.52 (2H, m), 3.14-3.03 (4H, m), 2.75 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 12.2, 7.9 Hz), 2.30 (6H, s), 2.24 (2H, s), 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s). MS (APCI) m/z :588 [(M+H) ⁺].
7 0		1 c 6 6 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.91 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.43-7.42 (4H, m), 7.25-7.24 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.66-3.63 (1H, m), 3.56-3.53 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.05-3.04 (1H, m), 2.75-2.73 (1H, m), 2.58-2.55 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.24 (2H, d, J = 2.4 Hz), 1.53 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.16 (3H, s). MS (ESI) m/z : 588 [(M+H) ⁺].

[0308]

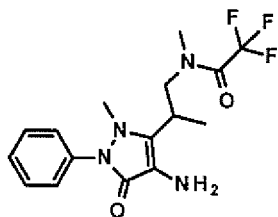
[表25-2]

7 1		1 h 6 6 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.74 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.67-3.55 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.10-3.01 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 12.2, 7.9 Hz), 2.29 (6H, s), 2.24 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s). MS (APCI) m/z :571 [(M+H) ⁺].
7 2		1 h 6 6 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, s), 8.46-8.39 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.41 (4H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.67-3.55 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.09-3.01 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J = 12.5, 7.0 Hz), 2.55 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz), 2.29 (6H, s), 2.24 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.16 (3H, s), 1.16 (3H, s). MS (APCI) m/z :571 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +6.66 (c = 1.01, MeOH).
7 3		1 h 6 6 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.71 (1H, s), 8.46-8.39 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.41 (4H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.67-3.55 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.10-3.01 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 2.55 (1H, dd, J = 12.2, 7.9 Hz), 2.29 (6H, s), 2.24 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s). MS (APCI) m/z :571 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ -6.95 (c = 1.01, MeOH).
7 4		1 j 6 6 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.73 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.45-7.41 (4H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.67-3.54 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.08-3.01 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 12.2, 7.9 Hz), 2.29 (6H, s), 2.24 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.16 (3H, s), 1.15 (3H, s). MS (APCI) m/z :615 [(M+H) ⁺].
7 5		1 g 6 6 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.35-8.34 (1H, br m), 8.24 (1H, s), 7.45-7.39 (4H, m), 7.34 (1H, s), 7.28-7.28 (1H, m), 5.32 (2H, s), 3.60-3.54 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.06-3.03 (1H, m), 2.75-2.73 (1H, m), 2.54-2.51 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.25 (2H, d, J = 2.4 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (3H, s), 1.14 (3H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 620 [(M+H) ⁺].

[0309] (実施例 7 6) 5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-メチル-2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0310]

[化71]



[0311] (工程1) N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

実施例59の工程4のN-[1,1-ジメチル-2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]2,2,2-トリフルオロアセトアミドの代わりに実施例66の工程3で合成した2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミドを用いて、以降、実施例59の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

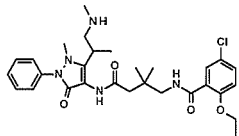
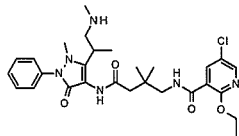
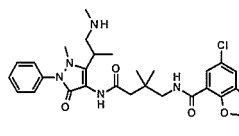
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47–7.42 (4H, m), 7.29–7.22 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz), 3.35–3.26 (1H, m), 3.16–3.10 (5H, m), 2.83 (3H, s), 1.38 (3H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 373 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例66の工程7～工程8と同様にして、以下の実施例76～実施例78を合成した。表26に示す。

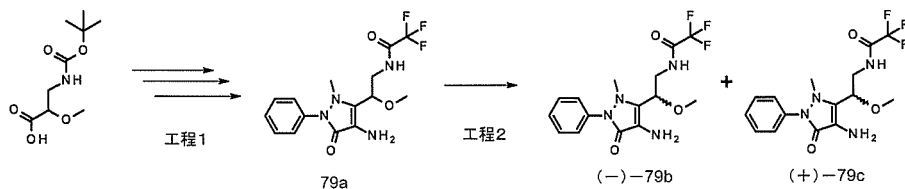
[0312]

[表26]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
7 6		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.36 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.44-7.38 (5H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 14.6, 7.3 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 3.15-3.06 (5H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.30-2.19 (2H, m), 1.66 (1H, br s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, s). MS (APCI) m/z :556 [(M+H) ⁺].
7 7		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.00 (1H, s), 8.46-8.40 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 14.3, 7.3 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 14.3, 6.7 Hz), 3.15-3.04 (5H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.2, 5.8 Hz), 2.45 (3H, s), 2.24 (2H, q, J = 12.6 Hz), 1.64 (1H, br s), 1.48 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s). MS (APCI) m/z :557 [(M+H) ⁺].
7 8		3 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.87 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 14.3, 7.0 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 14.3, 6.4 Hz), 3.15-3.05 (5H, m), 2.79 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 2.52 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.30 (2H, q, J = 12.8 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). MS (APCI) m/z :566 [(M+H) ⁺].

[0313] (実施例 7 9) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0314] [化72]



[0315] (工程 1) N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 7 9 a)

実施例 5 1 の工程 1 の (3 S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミ

ノ) ブタン酸の代わりに、US 2007/72934 A1 記載の方法により調製した 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メトキシプロパン酸を用いて、以下、実施例 51 の工程 6 までと同様に合成を行い、標記化合物 (中間体 79a) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51–7.43 (4H, m), 7.31–7.22 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz), 3.92–3.86 (1H, m), 3.60–3.46 (6H, m), 2.84 (3H, s)

.

MS (APCI) m/z : 359 [(M+H)⁺].

(工程 2) (–) –N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 79b) および (+) –N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 79c)

工程 1 で合成した N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 79a) 3.08 g (8.86 mmol) をキラルカラムクロマトグラフィー (CHIRALPAK IC, エタノール/ヘキサン=1/1) で分割し、(–) –N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 79b) 1.51 g (収率 49.0%) および (+) –N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (中間体 79c) 1.49 g (収率 48.4%) をそれぞれ固体として得た。

中間体 79b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.43 (4H, m), 7.31–7.22 (2H, m), 4.36 (1H, dd,

$J = 7.9, 3.6 \text{ Hz}$), 3.94–3.88 (1H, m), 3.59–3.51 (3H, m), 3.47 (3H, s), 2.85 (3H, s).

MS (ESI) m/z :359 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_D^{20} -37.4$ (c = 1.00, MeOH).

中間体 7 9 c

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.48–7.43 (4H, m), 7.30–7.23 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 7.9, 3.6 \text{ Hz}$), 3.94–3.87 (1H, m), 3.59–3.52 (3H, m), 3.47 (3H, s), 2.84 (3H, s).

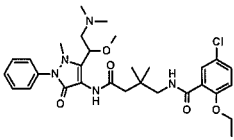
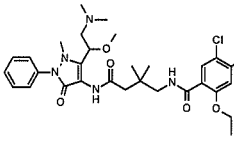
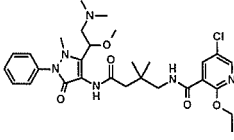
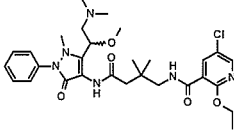
MS (ESI) m/z :359 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_D^{20} +37.7$ (c = 1.01, MeOH).

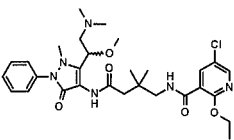
以降、実施例 6 6 の工程 7 ～工程 9 と同様にして、以下の実施例 7 9 ～実施例 8 3 を合成した。表 2 7 に示す。

[0316]

[表27-1]

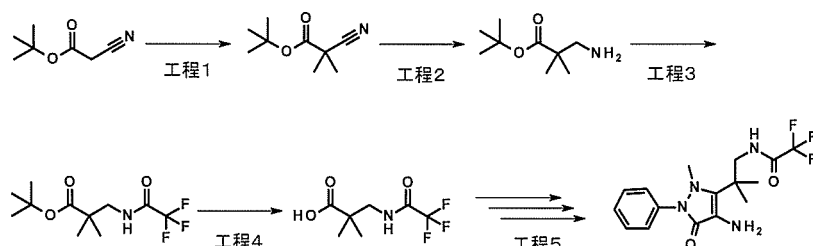
実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
7 9		1 a 7 9 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.22 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.47-7.37 (5H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.49 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.94 (1H, dd, J = 13.4, 9.7 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.4, 3.3 Hz), 2.36 (6H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (3H, s), 1.12 (3H, s). MS (APCI) m/z :586 [(M+H) ⁺].
8 0		1 c 7 9 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.15 (1H, s), 8.31-8.22 (2H, m), 7.48-7.42 (4H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.64-3.55 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.4, 9.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.4, 3.3 Hz), 2.36 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (3H, s), 1.11 (3H, s). MS (APCI) m/z :604 [(M+H) ⁺].
8 1		1 h 7 9 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.96 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20-8.19 (1H, m), 7.50-7.39 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 4.75 (1H, dd, J = 9.4, 2.7 Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.65-3.55 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.1, 9.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.1, 3.0 Hz), 2.36 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14 (3H, s), 1.12 (3H, s). MS (APCI) m/z :587 [(M+H) ⁺].
8 2		1 h 7 9 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.91 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.41 (4H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 4.75 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.63-3.57 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.1, 9.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.1, 3.3 Hz), 2.36 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, s). MS (APCI) m/z :587 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ -44.2 (c = 1.00, MeOH).

[0317] [表27-2]

8 3		1 h 7 9 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.90 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.41 (4H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 4.75 (1H, dd, J = 9.4, 3.3 Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.63-3.57 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.1, 9.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.1, 3.0 Hz), 2.36 (6H, s), 2.26 (2H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, s). MS (APCI) m/z :587 [(M+H) ⁺]. [α] _D ²⁰ +44.7 (c = 1.08, MeOH).
-----	---	--------------	--

[0318] (実施例84) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0319] [化73]



[0320] (工程1) 2-シアノ-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

シアノ酢酸tert-ブチル12.5g(88.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド400mL溶液に、氷冷下、炭酸カリウム42.8g(310mmol)とヨウ化メタン19.3mL(44.0g, 310mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌後、室温で4時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に水を加えた後、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=0/100~17/83)を用いて精製することで標記化合物13.6g(収率90.4%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (6H, s), 1.51 (9H, s).

(工程2) 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル

工程1で合成した2-シアノ-2-メチルプロパン酸tert-ブチル13.6g(80.1mmol)のエタノール150mL溶液に、4%アンモニアメタノール溶液50mLと5%ロジウム/アルミナ4.50gを加え、水素雰囲気下、15時間攪拌した後、5%ロジウム/アルミナ4.50gを追加し、水素雰囲気下、10時間攪拌した。窒素置換後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（山善社、溶出溶媒；メタノール／酢酸エチル＝１／９９～１０／９０）を用いて精製することで標記化合物１４．８ｇを油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (2H, s), 1.45 (9H, s), 1.12 (6H, s).

（工程３）２，２－ジメチル－３－〔（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ〕プロパン酸 *tert*-ブチル

工程２で合成した３－アミノ－２，２－ジメチルプロパン酸 *tert*-ブチル 13.9 g (80.1 mmol) の塩化メチレン 400 mL 溶液に、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 27.2 mL (20.7 g, 160 mmol) とトリフルオロ酢酸無水物 13.4 mL (20.2 g, 96.1 mmol) を加え、同温度で１時間攪拌後、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 6.81 mL (5.17 g, 40.0 mmol) とトリフルオロ酢酸無水物 5.57 mL (8.41 g, 40.0 mmol) を追加し、同温度で３０分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで３回抽出し、有機層を１*N*塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝０／１００～１８／８２）を用いて精製することで標記化合物 17.5 g (収率 80.9%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.13 (1H, br s), 3.40 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.18 (6H, s).

（工程４）２，２－ジメチル－３－〔（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ〕プロパン酸

工程３で合成した２，２－ジメチル－３－〔（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ〕プロパン酸 *tert*-ブチル 17.5 g (64.8 mmol) の塩化メチレン 200 mL 溶液に、氷冷下、水 0.1 mL とトリフルオロ酢酸 100 mL を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、水で３回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物 14. 3 g を油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, br s), 6.97 (1H, br s), 3.50 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.30 (6H, s).

(工程 5) N- [2- (4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-ピラゾール-3-イル) -2-メチル-プロピル] -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

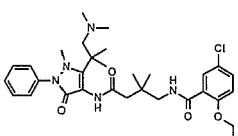
実施例 28 の工程 1 の N- とるフルオロアセチル- β -アラニンの代わりに、工程 4 で合成した 2, 2-ジメチル-3- [(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] プロパン酸を用いて、以降、実施例 28 の工程 1 ~ 工程 5 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 7.51-7.44 (4H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 3.68 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.24 (2H, s), 2.95 (3H, s), 1.43 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 357 [(M+H) $^+$].

以降、実施例 66 の工程 7 ~ 工程 9 と同様にして、以下の実施例 84 を合成した。表 28 に示す。

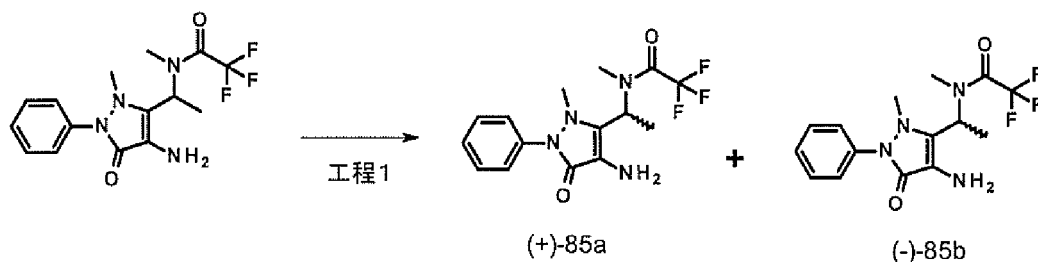
[0321] [表28]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
84		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.19 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50-7.36 (5H, m), 7.24-7.21 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.23 (3H, s), 2.67 (2H, s), 2.35 (6H, s), 2.23 (2H, s), 1.54-1.50 (9H, m), 1.18 (6H, s). MS (APCI) m/z : 584 [(M+H) $^+$]

[0322] (実施例 85) (+) - / (-) - 5-クロロ-N- [2, 2-ジメチル-4- ({1-メチル-5- [1- (メチルアミノ) エチル] -3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ) -4-オキソブチル] -2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

[0323]

[化74]



[0324] (工程1) (+) - N - [1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド (中間体 85 a) および (-) - N - [1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド (中間体 85 b)

実施例 1 の工程 2 で合成した N - [1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド 5. 81 g (17. 0 mmol) をキラルカラムクロマトグラフィー (CHIRALCEL OD-H, エタノール/ヘキサン=1/1) で分割し、 (+) - N - [1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド (中間体 85 a) 2. 94 g (収率 50. 6%) および (-) - N - [1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド (中間体 85 b) 2. 71 g (収率 46. 6%) をそれぞれ固体として得た。

中間体 85 a

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.48-7.44 (4H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 5.77 (1H, q, J = 7.1 Hz), 3.42 (2H, br s), 3.08 (3H, s), 2.78 (3H, s), 1.72 (3H, d, J = 7.1 Hz).

MS (APCI) m/z :343 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_D^{20}$ +211.4 (c = 1.02, MeOH).

中間体 8 5 b

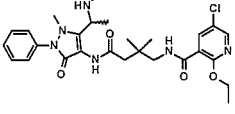
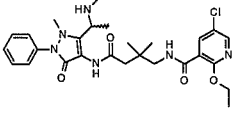
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.48–7.43 (4H, m), 7.31–7.26 (1H, m), 5.77 (1H, q, J = 7.1 Hz), 3.32 (2H, br s), 3.08 (3H, s), 2.78 (3H, s), 1.72 (3H, d, J = 7.1 Hz).

MS (APCI) m/z :343 [(M+H)⁺].

$[\alpha]_D^{20}$ -203.1 (c = 1.04, MeOH).

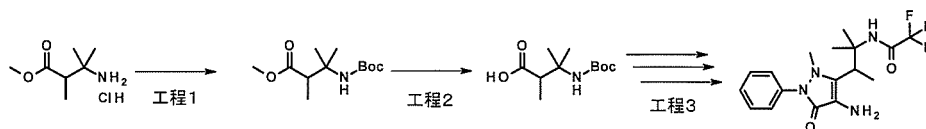
以降、実施例 6 6 の工程 7 ～工程 8 と同様にして、以下の実施例 8 5 ～実施例 8 6 を合成した。表 2 9 に示す。

[0325] [表29]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
8 5		1 h 8 5 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.78 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.88 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14 (6H, s). MS (APCI) m/z :543 [(M+H) ⁺] $[\alpha]_D^{20}$ +23.9 (c = 1.01, MeOH).
8 6		1 h 8 5 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.78 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.88 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14 (6H, s). MS (APCI) m/z :543 [(M+H) ⁺] $[\alpha]_D^{20}$ -23.6 (c = 1.01, MeOH).

[0326] (実施例 8 7) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1, 2-ジメチルプロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0327] [化75]



[0328] (工程1) 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3-ジメチルブタン酸メチル

3-アミノ-2,3-ジメチルブタン酸メチル塩酸塩 5.00 g (27.5 mmol) の1,4-ジオキサン 75 mL 懸濁液に、水 75 mL、炭酸ナトリウム 5.83 g (55.1 mmol)、二炭酸ジtert-ブチル 7.21 g (33.0 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(山善社、酢酸エチル/ヘキサン=0/100~20/80)を用いて精製することで標記化合物 5.16 g (収率 76.4%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.86 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.09 (1H, q, J = 7.3 Hz), 1.43 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.14 (3H, d, J = 7.3 Hz)

.

(工程2) 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3-ジメチルブタン酸

工程1で合成した3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3-ジメチルブタン酸メチル 5.16 g (21.0 mmol) のテトラヒドロフラン 130 mL 溶液に、メタノール 63 mL、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 63.1 mL (63.1 mmol) を加え、室温で88時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去後、水を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層に1 N 塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物 4.03 g (収率 82.8%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.17 (1H, q, J = 7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 7.3 Hz).

(工程3) N-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,1-ジメチル

プロピル] - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

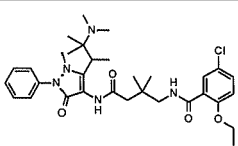
工程2で合成した3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3-ジメチルブタン酸を用いて、実施例51と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.01 (1H, s), 7.49-7.40 (4H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 2.99-2.83 (6H, m), 1.64 (3H, s), 1.53-1.50 (6H, m).

MS (APCI) m/z : 371 [(M+H) $^+$].

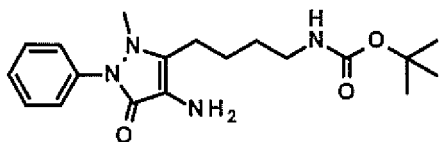
以降、実施例66の工程7～工程9と同様にして、以下の実施例87を合成した。表30に示す。

[0329] [表30]

実施 例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
87		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.12 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.45-7.36 (5H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz), 3.18-3.08 (4H, m), 2.31 (6H, s), 2.26-2.18 (2H, m), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21-1.11 (12H, m). MS (APCI) m/z : 598 [(M+H) $^+$].

[0330] (実施例88) 5-クロロ-N-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0331] [化76]



[0332] (工程1) tert-ブチルN-[4-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル) ブチル] カルバメート

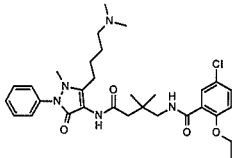
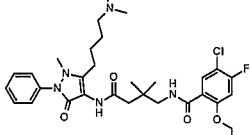
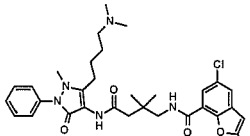
実施例10の工程1の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸の代わりに5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ペンタン酸を

用いて、以下、実施例 10 の工程 6 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50–7.40 (4H, m), 7.28–7.21 (1H, m), 4.62 (1H, br s), 3.26–3.16 (2H, m), 3.07 (2H, br s), 2.83 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.74–1.55 (4H, m), 1.45 (9H, s).

以降、実施例 10 の工程 7 および実施例 11 の工程 1～工程 2 と同様にして、以下の実施例 88～実施例 90 を合成した。表 31 に示す。

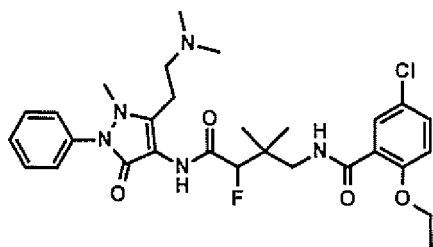
[0333] [表31]

実施例 No.	構造	用いた中間体	機器分析データ
88		1 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.02 (1H, br s), 8.41–8.35 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.47–7.40 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz), 7.29–7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.32 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.27 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.78–1.69 (2H, m), 1.64–1.55 (2H, m), 1.52 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 584 [(M+H) $^+$].
89		1 c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.85 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.27–8.21 (1H, m), 7.48–7.40 (4H, m), 7.30–7.22 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.32 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.27 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.78–1.69 (2H, m), 1.65–1.51 (2H, m), 1.54 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.13 (6H, s). MS (APCI) m/z : 602 [(M+H) $^+$].
90		3 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95–7.92 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47–7.39 (4H, m), 7.30–7.25 (1H, m), 6.44–6.42 (1H, m), 3.65 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.51 (3H, s), 2.34 (2H, s), 2.30 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (6H, s), 1.77–1.68 (2H, m), 1.62–1.52 (2H, m), 1.18 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 594 [(M+H) $^+$].

[0334] (実施例 91) 5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-3-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0335]

[化77]



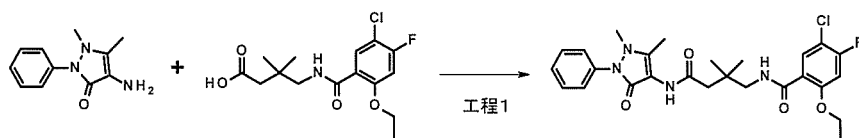
[0336] 実施例 28 の工程 6 の中間体 1 e のかわりに中間体 1 n を用いて、以降実施例 28 の工程 8 までと同様に反応を行い、標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (1H, br d, $J = 3.6$ Hz), 8.28 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.49–7.34 (5H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 48.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.79–3.71 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.31 (6H, s), 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.17 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 574 $[(M+H)^+]$.

(実施例 92) 5-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド

[0337] [化78]



[0338] (工程 1) 5-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド

4-アミノアンチピリン 0.203 g (1.00 mmol) および中間体 1

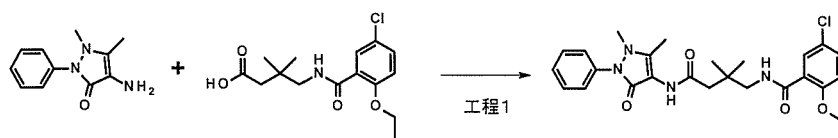
c 0.332 g (1.00 mmol) をエタノール 10 mL に溶解し、4-
 (4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル
 モルホリニウムクロリド n 水和物 (DMT-MM) 0.354 g (1.20
 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣
 に水および飽和重曹水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N
 塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後
 、濾液を濃縮して得られた粗生成物をアミノシリカーシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル→酢酸
 エチル/メタノール=30/70~0/100→100/0~80/20)
 で精製して、標記化合物 0.220 g (収率 42.6%) を固体として得た。
 。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.80 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H,
 t, $J = 6.6$ Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 6.78 (1H, d, J
 $= 10.7$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.09 (
 3H, s), 2.27 (5H, s), 1.54 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.12 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 517 $[(M+H)^+]$.

(実施例 93) 5-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0340] [化79]



[0341] (工程 1) 5-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-
 フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-
 2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-エトキシベンズアミド
 4-アミノアンチピリン 0.142 g (0.701 mmol) および中間体
 1a 0.200 g (0.637 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド

3. 0 mL に溶解し、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N', N', -テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 0.315 g (0.828 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.167 mL (0.123 g, 0.959 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をアミノシリカーシリカゲルカラムクロマトグラフィー (昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒; 塩化メチレン/メタノール=99/1~90/10) で精製することにより、標記化合物 0.272 g (収率85.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.01 (1H, br s), 8.39 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.30-7.26 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.61 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.30 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.54 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.14 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 499 $[(M+H)^+]$.

実施例92または実施例93と同様にして、以下の実施例94~実施例107を合成した。表32に示す。

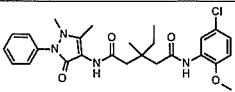
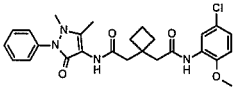
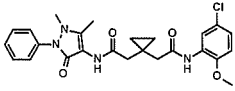
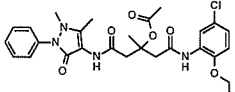
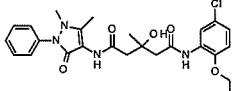
[0342]

[表32-1]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
9 4		1 k	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.09 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.43-7.42 (4H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz), 7.27-7.24 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.76-4.73 (1H, hp, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.27 (5H, s), 1.44 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.12 (6H, s).
9 5		1 h	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, br s), 8.50 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.41 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.55 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.27 (5H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 500 $[(M+H)^+]$.
9 6		1 l	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.09 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.46-7.38 (5H, m), 7.32 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 3.89-3.85 (1H, m), 3.55 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.27-2.26 (5H, m), 1.10 (6H, s), 0.91-0.86 (4H, m). MS (API) m/z : 511 $[(M+H)^+]$.
9 7		1 m	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (1H, br s), 8.43 (1H, br t, $J = 5.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.31 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.16 (1H, s), 4.69-4.62 (1H, m), 3.47 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.57 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.22 (3H, s), 1.44 (6H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.26 (3H, s). MS (ESI) m/z : 533 $[(M+H)^+]$.
9 8		2 i	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.46 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.27-4.23 (2H, m), 4.11-4.06 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.89 (2H, s), 2.27 (3H, s). MS (ESI) m/z : 515 $[(M+H)^+]$.

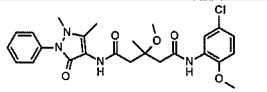
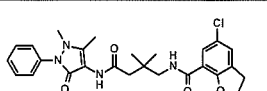
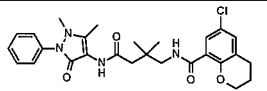
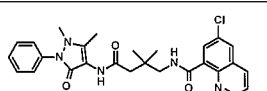
[0343]

[表32-2]

9 9		2 j	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.52 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.45-7.42 (2H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.09 (3H, s), 2.68 (2H, dd, J = 17.2, 13.7 Hz), 2.50 (2H, q, J = 13.0 Hz), 2.28 (3H, s), 1.52-1.45 (2H, m), 1.09 (3H, s), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS (ESI) m/z : 497 [(M+H) ⁺].
1 0 0		2 k	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.82 (1H, br s), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.05 (1H, br s), 7.46-7.43 (2H, m), 7.39-7.37 (2H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.78 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.87 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.13-2.07 (4H, m), 2.04-1.98 (2H, m). MS (ESI) m/z : 495 [(M+H) ⁺].
1 0 1		2 l	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.08 (1H, br s), 7.47-7.43 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.78 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.55 (2H, s), 2.39 (2H, s), 2.27 (3H, s), 0.69-0.64 (4H, m). MS (ESI) m/z : 483 [(M+H) ⁺].
1 0 2		2 m	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.46 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47-7.42 (2H, m), 7.41-7.37 (2H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.39 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.25-3.19 (2H, m), 3.09 (3H, s), 2.85 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.27 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS (ESI) m/z : 543 [(M+H) ⁺].
1 0 3		2 n	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.41 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52-7.47 (2H, m), 7.40-7.33 (3H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.61 (1H, br s), 4.03 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.13 (3H, s), 2.64 (1H, d, J = 14.9 Hz), 2.59 (1H, d, J = 14.3 Hz), 2.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.22 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31 (3H, s). MS (ESI) m/z : 501 [(M+H) ⁺].

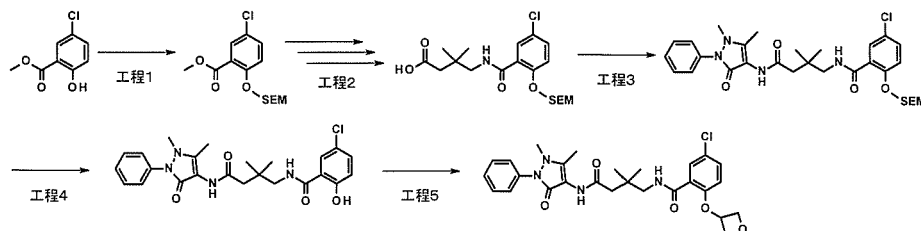
[0344]

[表32-3]

104		2o	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.88 (1H, br s), 8.47 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49-7.37 (4H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.09 (3H, s), 2.99 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.79 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.76 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.68 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.27 (3H, s), 1.43 (3H, s). MS (ESI) m/z : 501 [(M+H) ⁺].
105		3b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.88 (1H, s), 7.96 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44-7.42 (4H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 7.23-7.23 (1H, m), 5.16-5.12 (1H, m), 3.67-3.64 (1H, m), 3.50-3.47 (1H, m), 3.38-3.35 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.88-2.85 (1H, m), 2.28-2.24 (5H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.11 (3H, s), 1.11 (3H, s). MS (ESI) m/z : 511 [(M+H) ⁺].
106		3d	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.91 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.46-7.40 (4H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.9 Hz), 4.33 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.54 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.09 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.27 (2H, s), 2.26 (3H, s), 2.05-2.03 (2H, m), 1.10 (6H, s). MS (ESI) m/z : 511 [(M+H) ⁺].
107		3f	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.87 (1H, t, J = 6.3 Hz), 9.31 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.41 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.24 (1H, m), 3.75 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.09 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.22 (6H, s). MS (ESI) m/z : 520 [(M+H) ⁺].

[0345] (実施例108) 5-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2- (オキセタン-3-イルオキシ) ベンズアミド

[0346] [化80]



[0347] (工程1) 5-クロロ-2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) 安息香酸メチル

5-クロロサリチル酸メチル 0.933 g (5.00 mmol) を塩化メチレン 8.0 mL に溶解し、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン 1.77 mL (1.67 g, 10.0 mmol) を加え、0℃で攪拌した。ここにN、N-ジイソプロピルエチルアミン 2.83 mL (2.02 g, 20.0 mmol) を徐々に添加していき、添加後、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 100/0~85/15) で精製し、標記化合物 0.747 g (収率 47.2%) を油状物質として得た。

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.75 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.28 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.79 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 0.95 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 0.00 (9H, s).

(工程2) 4- { [5-クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)ベンゾイル] アミノ } -3,3-ジメチルブタン酸

工程1で合成した5-クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)安息香酸メチルを用いて、以降、中間体1aの合成の工程4~工程6と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0349] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 8.19-8.19 (1H, m), 7.43-7.41 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.39 (2H, s), 3.77 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.43 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.11 (6H, s), 0.97 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 0.00 (9H, s).

(工程3) 5-クロロ-N- { 4- [(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2,2-ジメチル-4-オキソブチル } -2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)ベンズアミド

実施例2の工程1の4- [(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] -3,3-ジメチルブタン酸の代わりに、工程2で合成した4- { [5-

クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3, 3-ジメチルブタン酸を用いて同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47-7.42 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.30-7.28 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.39 (2H, s), 3.78 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.13 (6H, s), 0.96 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 0.01 (9H, s).

(工程4) 5-クロロ-N-{4-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]}-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-ヒドロキシベンズアミド

工程3で合成した5-クロロ-N-{4-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]}-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)ベンズアミド 1.26 g (2.11 mmol) をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 6.0 mL を加え、室温で3時間攪拌した後、60℃で3時間攪拌した。室温に戻し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル/塩化メチレン→酢酸エチル/メタノール/塩化メチレン=67/28/5~0/95/5→95/0/5~76/19/5) で精製し、標記化合物 0.728 g (収率 73.3%) を得た。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.75 (1H, s), 9.01 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.38 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.12 (3H, s), 2.42 (2H,

s), 2.25 (3H, s), 1.05 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 471 [(M+H)⁺].

(工程5) 5-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2- (オキセタン-3-イルオキシ) ベンズアミド

工程4で合成した5-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-ヒドロキシベンズアミド0.131g (0.27mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド4.0mLに溶解し、炭酸セシウム0.132g (0.41mmol) および3-トシルオキシオキセタン0.124g (0.54mmol) を加えて、65℃で6時間反応させた。3-トシルオキシオキセタン0.100g (0.44mmol) を追加して、80℃で20時間反応させた。室温に戻し、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル/塩化メチレン→酢酸エチル/メタノール/塩化メチレン=67/28/5→0/95/5→95/0/5→81/14/5) で精製し、濃縮して得られた固体を酢酸エチルに懸濁後濾取・乾燥することによって、標記化合物0.096g (収率67.4%) を固体として得た。

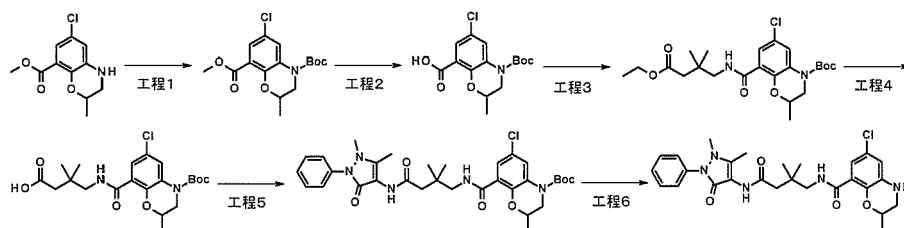
[0352] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.17 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.35-7.33 (1H, m), 7.29-7.28 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.35-5.30 (1H, m), 5.02-5.01 (2H, m), 4.85-4.83 (2H, m), 3.58 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.09 (3H, s), 2.30 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.13 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 527 [(M+H)⁺].

(実施例109) 6-クロロ-N- {4- [1, 5-ジメチル-3-オキソ

－2－フェニル－2，3－ジヒドロ－1H－ピラゾール－4－イル] アミノ
 } －2，2－ジメチル－4－オキソブチル] －2－メチル－3，4－ジヒド
 ロ－2H－1，4－ベンズオキサジーン－8－カルボキシアミド

[0353] [化81]



[0354] (工程1) O4－tert－ブチルO8－メチル6－クロロ－2－メチル－
 2，3－ジヒドロ－1，4－ベンズオキサジーン－4，8－ジカルボキシレー
 ト

Chem. & Pharm. Bull., 1996, 44, 11, 2051
 －2060記載の方法に従い合成した6－クロロ－2－メチル－3，4－ジ
 ヒドロ－2H－1，4－ベンズオキサジーン－8－カルボン酸メチルO. 48
 5 g (2.01 mmol) のテトラヒドロフラン10 mL 溶液に二炭酸ジ t
 ert－ブチルO. 526 g (2.41 mmol) と4－ジメチルアミノピ
 リジンO. 0245 g (0.201 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。
 反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (山善社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～74／26) で
 精製することで標記化合物O. 421 g (収率61.4%) を固体として得
 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.97 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.39-4.32 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.88 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J = 13.4, 7.9 Hz), 1.54 (9H, s), 1.41 (3H, d, J = 6.1 Hz).

MS (ESI) m/z : 342 [(M+H)⁺].

(工程2) 4－tert－ブトキシカルボニル－6－クロロ－2－メチル－
 2，3－ジヒドロ－1，4－ベンズオキサジーン－8－カルボン酸
 工程1で合成したO4－tert－ブチルO8－メチル6－クロロ－2－メ

チルー 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-4, 8-ジカルボキシレート 0.415 g (1.21 mmol) のテトラヒドロフラン 8 mL 溶液に、メタノール 3.7 mL と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.64 mL (3.64 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物 0.397 g (収率 95.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.59-4.51 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 13.7, 2.4$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 13.7, 8.2$ Hz), 1.56 (9H, s), 1.53 (3H, d, $J = 6.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 328 $[(M+H)^+]$.

(工程 3) 6-クロロ-8-[(4-エトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル)カルバモイル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル

中間体 3f の合成の工程 2 の 6-クロロ-2-メチルキノリン-8-カルボン酸の代わりに、工程 2 で合成した 4-*tert*-ブトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸を用いて同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.89-7.86 (2H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.47-3.34 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 13.4, 8.5$ Hz), 2.27 (2H, s), 1.55 (9H, s), 1.47 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.07 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 469 $[(M+H)^+]$.

(工程 4) 4-[(4-*tert*-ブトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタン酸

工程3で合成した6-クロロ-8-[(4-エトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)カルバモイル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサジンを4-カルボン酸tert-ブチル0.440mg(0.938mmol)のテトラヒドロフラン6.0mL溶液に、メタノール3.0mLと1N水酸化ナトリウム水溶液2.81mL(2.81mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮することで標記化合物0.420gを固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.10 (1H, s), 8.17 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.42-4.35 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz), 3.30-3.16 (3H, m), 2.18 (2H, s), 1.49 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.99 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 441 [(M+H) $^+$].

(工程5) 6-クロロ-8-({4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}カルバモイル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサジン-4-カルボン酸tert-ブチル

実施例93の工程1の4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに、工程4で合成した4-[(4-tert-ブトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタン酸を用いて、同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.80 (1H, s), 8.15 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.44-7.40 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.47-4.39 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz), 3

.49 (1H, dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.30-2.23 (5H, m), 1.54 (9H, s), 1.46 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.10 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 626 [(M+H)⁺].

(工程6) 6-クロロ-N- {4- [1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシアミド

工程5で合成した6-クロロ-8- ({4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} カルバモイル) -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル 0.589 g (0.941 mmol) の塩化メチレン 5.0 mL 溶液に、触媒量の水とトリフルオロ酢酸 5.0 mL を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~89/11) で精製した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで固化、固体を濾取、乾燥することで標記化合物 0.429 g (収率86.6%) を固体として得た。

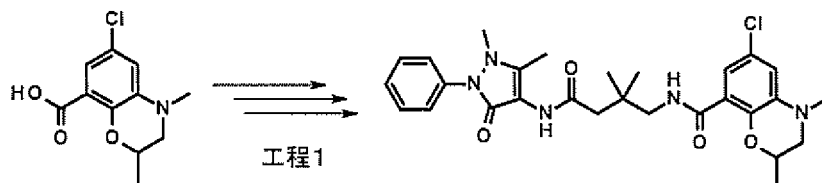
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.21 (1H, s), 8.27 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.46-7.40 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.36-4.29 (2H, m), 3.56 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.38-3.33 (1H, m), 3.16-3.11 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.26 (5H, s), 1.43 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.10 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 526 [(M+H)⁺].

(実施例110) 6-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2, 4-ジメチル-2, 3-

ージヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシアミド

[0355] [化82]



[0356] (工程1) 6-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2, 4-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシアミド

Chem. & Pharm. Bull., 1996, 44, 11, 2051-2060記載の方法に従い合成した6-クロロ-2, 4-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸を用い、以降、実施例109の工程3から工程5までと同様の方法で合成を行い、標記化合物を固体として得た。

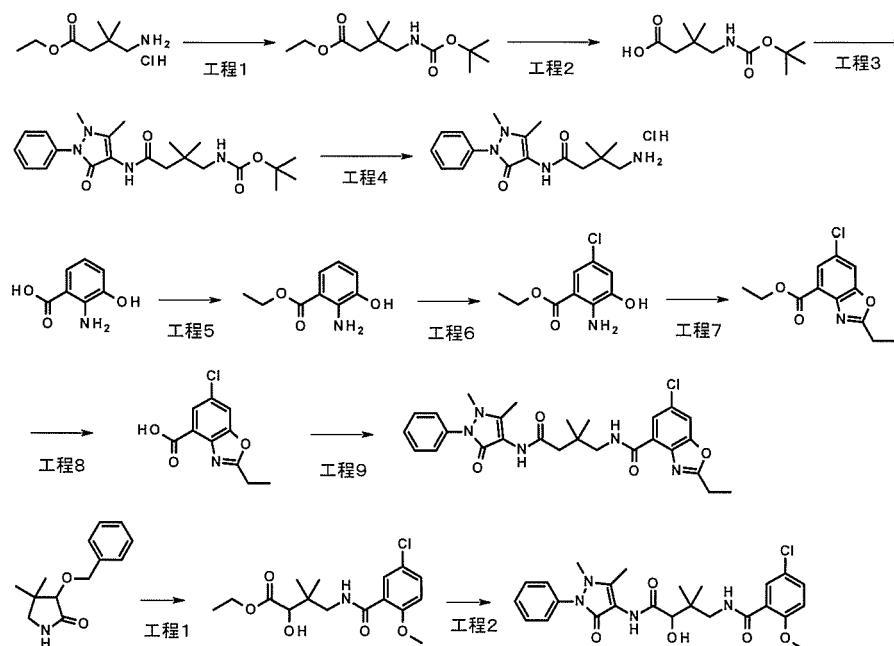
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (1H, s), 8.24 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.49-7.38 (5H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.47-4.40 (1H, m), 3.62-3.50 (2H, m), 3.25 (1H, dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz), 3.13-3.08 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.27-2.26 (5H, m), 1.44 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.10 (6H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 540 $[(M+H)^+]$.

(実施例111) 6-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-エチル-1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキシアミド

[0357]

[化83]



[0358] (工程1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸エチル

中間体1aの合成の工程2で合成した4-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩2.50g(12.8mmol)をテトラヒドロフラン60mlに溶解し、トリエチルアミン2.65ml(1.93g、19.1mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル4.17g(19.1mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=2/98-15/85)により精製し、標記化合物2.30g(収率69.3%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.90 (1H, br s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.04 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.21 (2H, s), 1.44 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.99 (6H, s).

(工程2) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸

工程 1 で合成した 4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブタン酸エチル 2.30 g (8.87 mmol) をエタノール 80 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 26.6 mL (26.6 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 1 N 塩酸 28.0 mL (28.0 mmol) を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し標記化合物 2.20 g を油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.97 (1H, br s), 3.07 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.25 (2H, s), 1.46 (9H, s), 1.02 (6H, s).

MS (EI) m/z : 231 (M^+).

(工程 3) tert-ブチル N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} カルバメート

実施例 93 の工程 1 の 4- [(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] -3, 3-ジメチルブタン酸の代わりに、工程 2 で合成した 4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブタン酸を用いて同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (1H, br s), 7.48-7.38 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 5.21 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.13 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.22 (2H, s), 1.44 (9H, s), 1.02 (6H, s).

(工程 4) 4-アミノ-N- (1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド塩酸塩

工程 3 で合成した tert-ブチル N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} カルバメート 9.10 g (19.3 mmol) を 1, 4-ジオキサン 50 mL に溶解し、4 N 塩酸-1, 4-ジオキサン 50 mL を加えて室温で 88 時間攪拌した。生じた固体

を濾取して、1, 4-ジオキサンおよびエーテルで順次洗浄後、乾燥することで標記化合物 6.81 g を固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.34 (1H, s), 8.03 (3H, br s), 7.54–7.48 (2H, m), 7.38–7.30 (3H, m), 3.06 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 2.37 (2H, s), 2.14 (3H, s), 1.05 (6H, s).

(工程5) 2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル

2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸 2.95 g (19.3 mmol) をエタノール 60 mL に懸濁させ、ここに氷冷下、濃硫酸 3.0 mL を加えた。反応混合物を合計 30 時間加熱還流し、室温に戻した後、減圧下にて濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～50／50）することにより、標記化合物 2.36 g（収率 67.6%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 5.87 (2H, br s), 4.92 (1H, br s), 4.34 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 182 $[(M+H)^+]$.

(工程6) 2-アミノ-5-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル

工程5で合成した2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル 2.36 g (13.0 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 45 mL に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 1.74 g (13.0 mmol) を加え、60℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～50／50）することにより標記化合物 2.68 g（収率 95.4%）を固

体として得た。

MS (APCI) m/z : 216 $[(M+H)^+]$.

(工程 7) 6-クロロ-2-エチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸エチル

工程 6 で合成した 2-アミノ-5-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルをトリメチルプロピオン酸オルトエステル 4.75 mL (4.23 g, 24.0 mmol) に懸濁させ、ここに濃硫酸を 1 滴加えた。反応混合物を 110°C にて 4.4 時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで中和した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 50/50) することにより、標記化合物 1.71 g (収率 96.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.04 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 1.48-1.43 (6H, m).

MS (APCI) m/z : 254 $[(M+H)^+]$.

(工程 8) 6-クロロ-2-エチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸

工程 7 で合成した 6-クロロ-2-エチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸エチル 1.71 g (6.74 mmol) をテトラヒドロフラン 10 mL およびエタノール 10 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を 10.0 mL (10.0 mmol) 加えた。反応混合物を 23 時間攪拌した後、有機溶媒を減圧下にて留去し、1 N 塩酸を加えることで中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮することで標記化合物 1.51 g (収率 99.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz),

3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.50 (3H, t, J = 7.6 Hz).

MS (APCI) m/z : 226 [(M+H)⁺].

(工程9) 6-クロロ-N- {4- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2-エチル-1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボキシアミド

工程4で合成した4-アミノ-N- (1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 3-ジメチルブタンアミド塩酸塩0.258 g (0.731 mmol) および、工程8で合成した6-クロロ-2-エチル-1, 3-ベンズオキサゾール-4-カルボン酸0.150 g (0.664 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド5.0 mLに溶解し、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N', -テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 0.328 g (0.865 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.347 mL (0.258 g, 1.99 mmol) を加え室温にて5.8時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮することで得られた残渣をアミノシリカーシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/10%メタノール-酢酸エチル=70/30~0/100) で精製することにより標記化合物0.197 g (収率56.5%) を固体として得た。

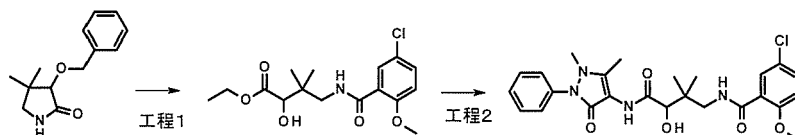
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.29 (1H, t, J= 6.1 Hz), 8.93 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43-7.42 (4H, m), 7.27-7.25 (3H, m), 3.68 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.09 (3H, s), 3.01 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.31 (2H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.18 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 524 [(M+H)⁺].

(実施例112) 5-クロロ-N- [4- (1, 5-ジメチル-3-オキソ

－2－フェニル－2，3－ジヒドロ－1H－ピラゾール－4－イル）アミノ
]－3－ヒドロキシ－2，2－ジメチル－4－オキソブチル]－2－メトキシ
 シベンズアミド

[0359] [化84]



[0360] (工程1) 4－[(5－クロロ－2－メトキシベンゾイル)アミノ]－2－
 ヒドロキシ－3，3－ジメチルブタン酸エチル

J. Org. Chem., 2011, 66, 5859－5865記載の方法で合成した3－ベンジルオキシ－4，4－ジメチルピロリジン－2－オン280mg (1.27mmol)の6N塩酸10mlを15時間加熱還流した。濃縮後、数回エタノール共沸して得られた残渣をエタノール10mlに溶解し、室温にて塩化アセチル0.320ml (349mg、4.45mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し濃縮、得られた残渣をN，N－ジメチルホルムアミド8.0mlに溶解し、室温にて5－クロロ－2－メトキシ安息香酸284mg (1.52mmol)、トリエチルアミン0.35ml (257mg、2.54mmol)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)35mg (20mmol%)および1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)292mg (1.52mmol)を加え同温にて16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N塩酸、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた残渣にジエチルエーテルを加え析出物を濾取、乾燥することにより標記化合物255mg (収率58.4%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.26 (1H, br), 8.17 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.30-4.23 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.69-3.74 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 13.8, 5.5 Hz), 1.31

(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, s), 0.99 (3H, s).

(工程2) 5-クロロ-N-[4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド

工程1で合成した4-[(5-クロロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン酸エチル250mg(0.727mmol)をエタノール5.0mlに溶解し、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加え1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N塩酸4.0mlを加え、析出物を酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解し、室温にて4-アミノアンチピリン229mg(1.17mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.255ml(194mg、1.50mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)428mg(1.17mmol)を加え室温にて19時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;メタノール/クロロホルム=2/98)を用いて精製し、標記化合物235mg(収率64.5%)を固体として得た。

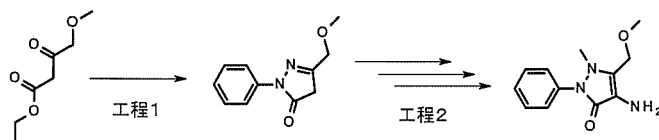
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.52 (1H, s), 8.32 (1H, br), 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48-7.39 (5H, m), 7.29-7.297 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.40 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.98 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 14.2, 8.2 Hz), 3.09 (3H, s), 3.05 (1H, dd, J = 14.2, 5.9 Hz), 2.25 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.10 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 501 [(M+H)⁺].

(実施例113) 5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{

[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0361] [化85]



[0362] (工程1) 5-(メトキシメチル)-2-フェニル-4H-ピラゾール-3-オン

4-メトキシ-3-オキソブタン酸エチル0.481g (3.00mmol)の酢酸4.0mL溶液に、フェニルヒドラジン0.295mL (0.324g, 3.00mmol)を加え、窒素雰囲気下、110℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒；クロロホルム／酢酸エチル＝90／10～69／31)で精製することで標記化合物0.231g (収率37.7%)を固体として得た。
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.62 (1H, s), 7.72-7.70 (2H, m), 7.46-7.42 (2H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 5.53 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.27 (3H, s).
 MS (API) m/z : 205[(M+H)⁺].

(工程2) 4-アミノ-5-(メトキシメチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

実施例66の工程3の2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(5-オキソ-1-フェニル-4H-ピラゾール-3-イル)プロピル]アセトアミドの代わりに工程1で合成した5-(メトキシメチル)-2-フェニル-4H-ピラゾール-3-オンを用いて、以下実施例66の工程5までと同様に反応させ、標記化合物を固体として得た。

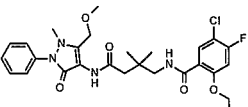
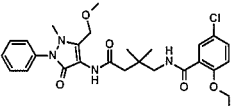
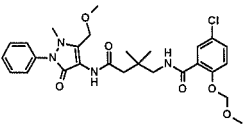
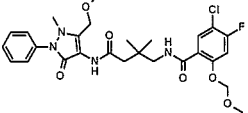
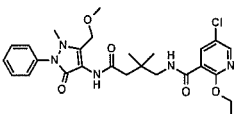
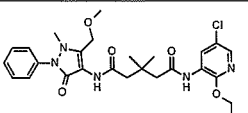
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.51-7.42 (4H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 4.41 (2H, s),

3.46 (3H, s), 3.33 (2H, s), 2.85 (3H, s).

MS (API) m/z : 234[(M+H)⁺].

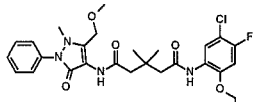
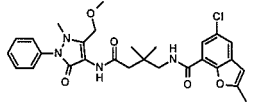
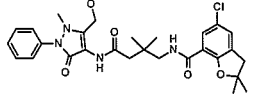
以降、実施例 9 2 または実施例 9 3 と同様にして、以下の実施例 1 1 3 ~ 実施例 1 2 1 を合成した。表 3 3 に示す。

[0363] [表33-1]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
1 1 3		1 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.02 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.46-7.44 (4H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.54 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.56 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.44 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.28 (2H, s), 1.54 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.11 (6H, s). MS (API) m/z : 547 [(M+H) ⁺].
1 1 4		1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.48-7.45 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.33-7.30 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.56 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.47 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.31 (2H, s), 1.55 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 529 [(M+H) ⁺].
1 1 5		1 e	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 6.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.33 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.56 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.51 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.30 (2H, s), 1.12 (6H, s). MS (ESI) m/z : 545 [(M+H) ⁺].
1 1 6		1 f	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.57 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.48-7.42 (4H, m), 7.32-7.30 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.32 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.53 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.51 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.29 (2H, s), 1.10 (6H, s). MS (ESI) m/z : 563 [(M+H) ⁺].
1 1 7		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.87 (1H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40 (1H, t, J = 6.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 4.57-4.53 (4H, m), 3.56 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.44 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.29 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI) m/z : 530 [(M+H) ⁺].
1 1 8		2 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.48-7.45 (2H, m), 7.42-7.40 (2H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.47 (2H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (6H, s). MS (ESI) m/z : 530 [(M+H) ⁺].

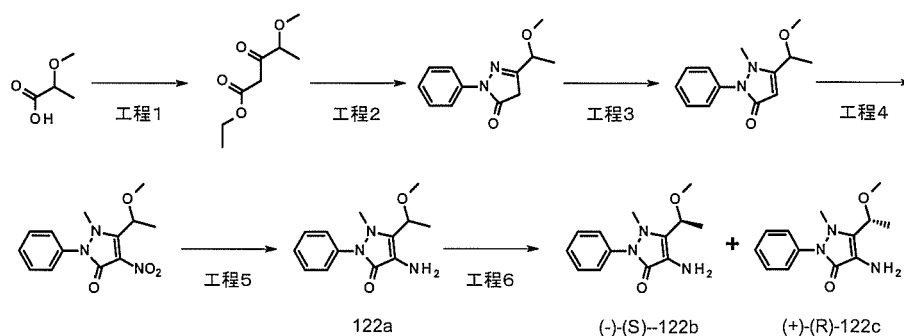
[0364]

[表33-2]

1 1 9		2 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.68 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.40 (4H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.54 (2H, s), 4.03 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.49 (2H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 (6H, s). MS (API) m/z : 547 [(M+H) ⁺].
1 2 0		3 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.73 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 6.43 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.64 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.43 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.34 (2H, s), 1.15 (6H, s). MS (ESI) m/z : 539 [(M+H) ⁺].
1 2 1		3 c	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.07 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.45-7.44 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.22-7.21 (1H, m), 4.54 (2H, s), 3.56 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.45 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.06 (2H, s), 2.27 (2H, s), 1.55 (6H, s), 1.10 (6H, s). MS (ESI) m/z : 555 [(M+H) ⁺].

[0365] (実施例 1 2 2) 5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0366] [化86]



[0367] (工程 1) 4-メトキシ-3-オキソペンタン酸エチル

2-メトキシプロパン酸 25.0 g (240 mmol) をテトラヒドロフラン 400 mL に溶かし、1,1'-カルボニルジイミダゾール 46.7 g (288 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化マグネシウム 22.9 g (240 mmol) およびマロン酸モノエチルカリウム塩 61

、3 g (360 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル、水を加え0℃で攪拌した。ここに2 N塩酸200 mLを加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～65／35）で精製し、標記化合物37.1 g（収率88.8%）を油状物質として得た。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.83 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.39 (3H, s), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

（工程2）5-（1-メトキシエチル）-2-フェニル-4 H-ピラゾール-3-オン

工程1で合成した4-メトキシ-3-オキソペンタン酸エチル37.1 g (213 mmol) を無水トルエン250 mLに溶かし、フェニルヒドラジン22.0 mL (24.2 g, 224 mmol) を加え、18時間発生する水を取り除きつつ加熱還流した。溶媒を室温にし、減圧下留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；塩化メチレン／メタノール＝100／0～90／10）で精製し、標記化合物42.8 g（収率92.0%）を固体として得た。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87-7.85 (2H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.21-7.19 (1H, m), 4.21 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.37 (3H, s), 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

（工程3）5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-3-オン

工程2で合成した5-（1-メトキシエチル）-2-フェニル-4 H-ピラゾール-3-オン21.8 g (100 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド100 mLに溶かし、ヨウ化メタン46.7 mL (107 g, 750 mmol) を加え、9時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水、

飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～20／80）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝10／90～0／100→100／0～90／10）で精製し、標記化合物 10.6 g（収率 45.5%）を固体として得た。

[0370] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48–7.47 (2H, m), 7.39–7.38 (2H, m), 7.33–7.30 (1H, m), 5.55 (1H, s), 4.39 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.17 (3H, s), 1.54 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

（工程 4）5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程 3 で合成した 5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン 10.6 g（45.5 mmol）をトリフルオロ酢酸 75 mL に溶かし、水冷下攪拌した。ここに、濃硝酸 7.91 mL を徐々に添加しつつ攪拌した。添加終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、塩化メチレンで抽出し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を減圧下濃縮して標記化合物 11.2 g（収率 89.2%）を固体として得た。

[0371] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57–7.51 (3H, m), 7.33–7.31 (2H, m), 5.67 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.46 (3H, s), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

（工程 5）4-アミノ-5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン（中間体 122a）

工程 4 で合成した 5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン 11.2 g（40.5 mmol）をメタノール 100 mL に溶かし、10%パラジウム炭素触媒（AD）3.13 g を加え、50℃で水素雰囲気下 12 時間攪拌し

た。反応液を室温に戻した後、濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０－０／１００）で精製し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁後濾取し、酢酸エチルで洗い、乾燥することによって標記化合物（中間体１２２ａ）５．００ｇ（収率４９．９％）を固体として得た。

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51–7.49 (2H, m), 7.45–7.43 (2H, m), 7.25–7.24 (1H, m), 4.33 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.42 (2H, br s), 3.41 (3H, s), 2.83 (3H, s), 1.54 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

（工程６）（－）－４－アミノ－５－（（１Ｓ）－１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オン（中間体１２２ｂ）および（＋）－４－アミノ－５－（（１Ｒ）－１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オン（中間体１２２ｃ）

工程５で合成した４－アミノ－５－（１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オン（中間体１２２ａ）２．４８ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）をキラルカラムクロマトグラフィー（ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－Ｈ、ヘキサン／２－プロパノール＝８０／２０）で分割し、４－アミノ－５－（（１Ｓ）－１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オン（中間体１２２ｂ）１．２０ｇ（収率４８．４％、＞９９％ｅｅ）を固体として、４－アミノ－５－（（１Ｒ）－１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オン（中間体１２２ｃ）０．６０４ｇ（収率２４．４％、＞９９％ｅｅ）を固体としてそれぞれ得た。

中間体１２２ｂ

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52–7.47 (2H, m), 7.47–7.41 (2H, m), 7.27–7.22 (1H, m), 4.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.45–3.36 (5H, m), 2.83 (3H, s), 1.53

(3H, d, $J = 6.8$ Hz).

$[\alpha]_D^{20} -94.2$ ($c = 1.00$, MeOH).

工程 1 の 2-メトキシプロパン酸の代わりに (2S)-2-メトキシプロパン酸を用いて、以下工程 5 までと同様に反応させ、中間体 53b が (S) 体であることを確認した。

中間体 122c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.47 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 4.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.45-3.36 (5H, m), 2.82 (3H, s), 1.53 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

$[\alpha]_D^{20} +110.2$ ($c = 1.00$, MeOH).

以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 122～実施例 126 を合成した。表 34 に示す。

[0373]

[表34-1]

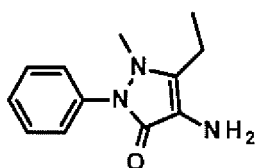
実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
122		1 c 122 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.01 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.45-7.44 (4H, m), 7.30-7.28 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.68 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 1.63 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.54 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (3H, s), 1.11 (3H, s). MS (ESI) m/z : 561 $[(M+H)^+]$.
123		1 c 122 b	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.49-7.39 (4H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.68 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.63 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (3H, s), 1.10 (3H, s). MS (ESI) m/z : 561 $[(M+H)^+]$. $[\alpha]_D^{20}$ -50.5 ($c = 1.00$, MeOH).
124		1 c 122 c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.48-7.39 (4H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.67 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.23 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.11 (3H, s), 1.10 (3H, s). MS (ESI) m/z : 561 $[(M+H)^+]$. $[\alpha]_D^{20}$ +49.1 ($c = 1.00$, MeOH).
125		1 a 122 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.17 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46-7.44 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.30-7.27 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.69 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.52 (1H, dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.29 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 1.63 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (3H, s), 1.11 (3H, s). MS (ESI) m/z : 543 $[(M+H)^+]$.

[0374] [表34-2]

126		2 a 122 a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47-7.45 (2H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.32-7.30 (1H, m), 4.67 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.63 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 1.64 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s). MS (ESI) m/z : 544 $[(M+H)^+]$.
-----	--	-----------------	--

[0375] (実施例 1 2 7) 5-クロロ-N- {4- [(5-エチル-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] -2, 2-ジメチル-4-オキソブチル} -2- (メトキシメトキシ) ベンズアミド

[0376] [化87]



[0377] (工程 1) 4-アミノ-5-エチル-1-メチル-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

実施例 1 1 3 の 4-メトキシ-3-オキソペンタン酸エチルの代わりに 3-オキソペンタン酸エチルを用いて、以降実施例 1 1 3 の工程 2 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0378] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50-7.47 (2H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 2.94 (2H, br s), 2.84 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

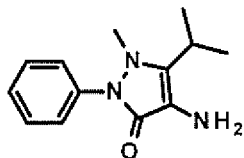
以降、実施例 9 3 と同様にして、以下の実施例 1 2 7 を合成した。表 3 5 に示す。

[0379] [表35]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
1 2 7		1 e	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41 (1H, s), 8.31 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.46-7.42 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.28-7.27 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.33 (2H, s), 3.56 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.09 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.28 (2H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI) m/z : 529 $[(M+H)^+]$.

[0380] (実施例 1 2 8) N- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -N' - (5-イソプロピル-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒド

ロー 1 H-ピラゾール-4-イル) - 3, 3-ジメチルペンタンジアミド
 [0381] [化88]



[0382] (工程 1) 4-アミノ-5-イソプロピル-1-メチル-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-3-オン

実施例 1 1 3 の工程 1 の 4-メトキシ-3-オキソペンタン酸エチルの代わりに 4-メチル-3-オキソペンタン酸エチルを用いて、以降実施例 1 1 3 の工程 2 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50-7.41 (4H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 3.02 (2H, s), 2.93-2.84 (4H, m), 1.38 (6H, d, $J = 6.9$ Hz).

MS (API) m/z : 232 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例 9 3 と同様にして、以下の実施例 1 2 8 を合成した。表 3 6 に示す。

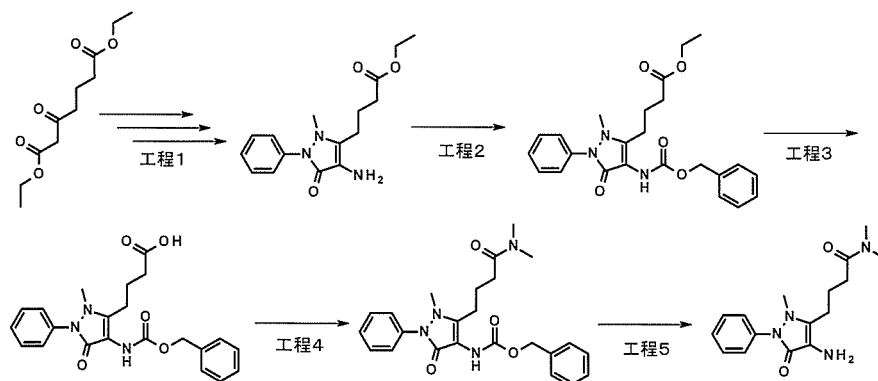
[0383] [表36]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
1 2 8		2 e	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38-8.34 (3H, m), 7.44-7.37 (4H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.09-3.03 (1H, m), 2.78 (2H, s), 2.48 (2H, s), 1.42 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (6H, s). MS (API) m/z : 513 $[(M+H)^+]$.

[0384] (実施例 1 2 9) 5-クロロ-N-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド

[0385]

[化89]



[0386] (工程1) 4-〔4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル〕ブタン酸エチル

実施例122の工程2の4-メトキシ-3-オキソペンタン酸エチルの代わりに3-オキソピメリン酸ジエチルを用いて、以下実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.42 (4H, m) 7.25–7.22 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (2H, br s), 2.85 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.01–1.94 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz).

MS (APCI) m/z : 304 $[(M+H)^+]$.

(工程2) 4-〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル〕ブタン酸エチル

工程1で合成した4-〔4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル〕ブタン酸エチル0.298 g (0.980 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.342 mL (0.253 g, 1.96 mmol) を塩化メチレン10 mL に溶解し、ベンジルオキシカルボニルクロリド0.210 mL (0.251 g, 1.47 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５０／５０→１００／０～９５／５）にて精製し、標記化合物０．３４１ｇ（収率７９．５％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48–7.28 (10H, m), 6.18 (1H, br s), 5.17 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.09 (3H, s), 2.80–2.71 (2H, m), 2.45–2.38 (2H, m), 2.04–1.95 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS (APCI) m/z : 438 [(M+H) $^+$].

（工程３）４－〔４－（ベンジルカルボニルアミノ）－２－メチル－５－オキソ－１－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル〕ブタン酸

工程２で合成した４－〔４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－メチル－５－オキソ－１－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル〕ブタン酸エチル０．３４１ｇ（０．７７９mmol）をテトラヒドロフラン３．０mLおよびメタノール３．０mLに溶解し、１N水酸化ナトリウム水溶液２．２４mLを加えて室温にて２時間攪拌した。反応液に１N塩酸２．２４mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、４－〔４－（ベンジルカルボニルアミノ）－２－メチル－５－オキソ－１－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル〕ブタン酸０．３１９ｇを油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.17 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.54–7.46 (2H, m), 7.39–7.30 (8H, m), 5.08 (2H, s), 3.06 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.85–1.76 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 410 [(M+H) $^+$]

（工程４）ベンジルＮ－〔５－〔４－（ジメチルアミノ）－４－オキソブチル〕－１－メチル－３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕カルバメート

工程3で合成した4-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ブタン酸0.315g(0.768mmol)およびジメチルアミン(9.5M水溶液)0.118mL、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)0.323g(1.69mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt·H₂O)0.172g(1.12mmol)、トリエチルアミン0.470mL(0.113g、1.12mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、室温にて5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=100/0~50/50→100/0~92/8)で精製し、標記化合物0.258g(収率76.8%)を油状物質として得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.48-7.27(10H, m), 6.21(1H, br s), 5.16(2H, s), 3.16(3H, s), 2.99(3H, s), 2.96(3H, s), 2.74(2H, br s), 2.40(2H, br s), 2.01(2H, br s).

MS (APCI) m/z: 437 [(M+H)⁺].

(工程5) 4-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジメチルブタンアミド

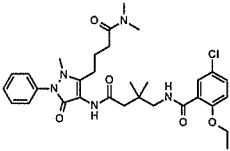
工程4で合成したベンジルN-{5-[4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}カルバメート0.258g(0.590mmol)をメタノール10mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒0.150gを加え、水素雰囲気下4時間室温にて攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下留去して標記化合物0.155g(収率86.9%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.41 (4H, m), 7.25–7.21 (1H, m), 3.21 (2H, br s), 3.01 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.41 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.01–1.94 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 303 $[(M+H)^+]$.

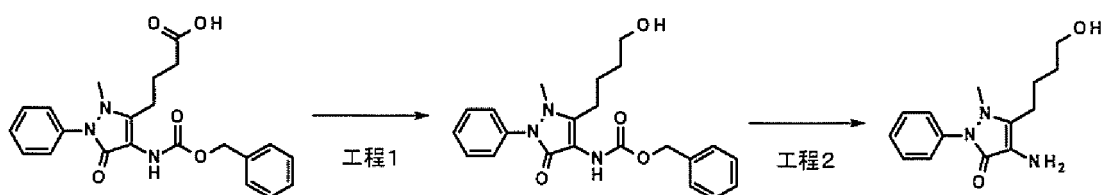
以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 129 を合成した。表 37 に示す。

[0387] [表37]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
129		1a	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.05 (1H, s), 8.31 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.70–7.71 (1H, m), 7.30–7.37 (3H, m), 7.48–7.52 (3H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.30–3.31 (2H, m), 3.09 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.55 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.37 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (2H, s), 1.77–1.85 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.02 (6H, s). MS (APCI) m/z : 598 $[(M+H)^+]$.

[0388] (実施例 130) 5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-{[5-(4-ヒドロキシブチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0389] [化90]



[0390] (工程 1) ベンジルN-[5-(ヒドロキシブチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート

実施例 129 の工程 3 で合成した。4-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ブタン酸 0.612 g (1.49 mmol) を塩化メチレン 30 mL に懸濁し、室温にて塩化オキサリル 0.260 mL (0.37

9 g、2.99 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン20 mLに溶解し、0℃にて水素化ホウ素リチウム0.0650 g (2.99 mmol)のテトラヒドロフラン20 mLの懸濁得に滴下し、0℃にて3時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、標記化合物0.583 g (収率98.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47–7.28 (11H, m), 6.39 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 3.70–3.63 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.73–2.65 (2H, m), 1.79–1.65 (4H, m).

MS (APCI) m/z : 396 [(M+H)⁺].

(工程2) 4-アミノ-5-(4-ヒドロキシブチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程1で合成したベンジルN-[5-(ヒドロキシブチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート0.583 g (1.47 mmol)をメタノール20 mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒0.300 gを加えて、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下留去して、標記化合物0.363 g (収率94.5%)を油状物質として得た。

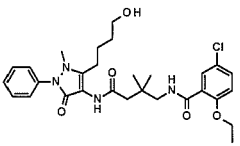
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.41 (4H, m), 7.25–7.23 (1H, m), 3.71 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.84 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.53 (2H, br s), 1.80–1.73 (2H, m), 1.70–1.63 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 262 [(M+H)⁺].

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例130を合成した。表38に示す。

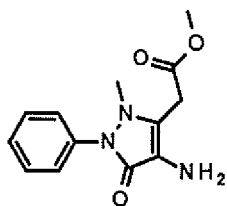
[0391]

[表38]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
130		1a	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.05 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.72-7.71 (1H, m), 7.52-7.48 (3H, m), 7.36-7.29 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.43 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.42 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.05 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.22 (2H, s), 1.66-1.58 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02 (6H, s). MS (APCI) m/z: 557 [(M+H) ⁺].

[0392] (実施例131) 2-[4-({4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル) アミノ] -3,3-ジメチルブタノイル} アミノ) -2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル] 酢酸メチル

[0393] [化91]



[0394] (工程1) 2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル) 酢酸メチル

実施例129の工程1の3-オキソピメリン酸ジエチルの代わりに3-オキソグルタル酸ジメチルを用いて、以降実施例129の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

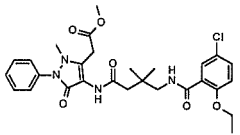
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.49-7.42 (4H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.85 (3H, s).

MS (API) m/z: 262 [(M+H)⁺].

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例131を合成した。表39に示す。

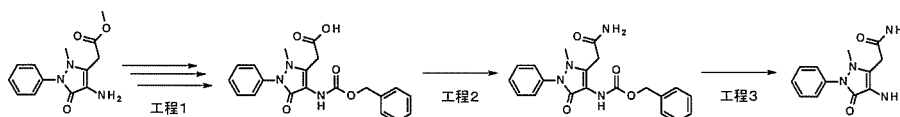
[0395]

[表39]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
131		1a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.00 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.43 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.31-7.27 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.55 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.12 (3H, s), 2.28 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s). MS (API) m/z: 557 [(M+H) ⁺].

[0396] (実施例132) N-(4-{[5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド

[0397] [化92]



[0398] (工程1) 2-[4-(ベンジルオキシカルバモイルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸

実施例129の工程2の4-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸エチルの代わりに実施例131の工程1で合成した2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸メチルを用いて、以下実施例129の工程3までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.63-7.57 (3H, m), 7.44-7.43 (2H, m), 4.37 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.48 (3H, s).

MS (APCI) m/z: 382[(M+H)⁺].

(工程2) ベンジルN-[5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-

4-イル]カルバメート

工程1で合成した2-[4-(ベンジルオキシカルバモイルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸1.56g(4.09mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド20mLに溶解し、塩化アンモニウム0.440g(8.18mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)1.18g(4.09mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt·H₂O)0.550g(4.09mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン2.85mL(2.11g, 16.4mmol)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応混合物に水および飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒;ヘキサン/10%メタノール-酢酸エチル=70/30~0/100)で精製することにより標記化合物1.45g(収率93.2%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (1H, br s), 7.48-7.44 (2H, m), 7.39-7.31 (8H, m), 7.26 (1H, br s), 5.47 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.18 (3H, s).

MS (APCI) m/z: 381[(M+H)⁺].

(工程3) 2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

工程2で合成したベンジルN-[5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート0.824g(2.16mmol)をメタノール30mLに溶解し、10%パラジウム炭素触媒(M型)0.300gを加え、水素雰囲気下で5時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除いた後、減圧下に溶媒を留去して、標記化合物0.484g(収率90.7

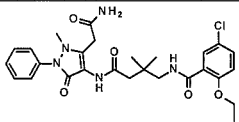
%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7.45–7.49 (3H, m), 7.40–7.42 (2H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.11 (1H, br s), 3.98–4.00 (2H, m), 3.41 (2H, s), 2.76 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 247 [(M+H)⁺].

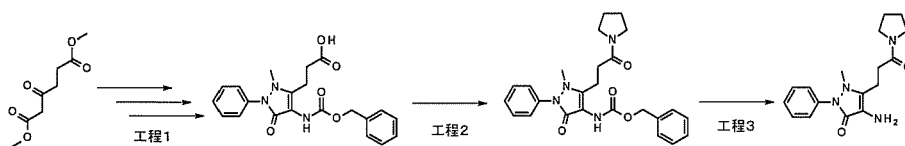
以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 132 を合成した。表 40 に示す。

[0399] [表40]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
132		1a	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.22 (1H, s), 8.30 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.71–7.70 (1H, m), 7.55–7.45 (4H, m), 7.35–7.32 (3H, m), 7.179–7.17 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.31–3.30 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.25 (2H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.02 (6H, s). MS (APCI) m/z : 542 [(M+H) ⁺].

[0400] (実施例 133) 5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-{[1-メチル-3-オキソ-5-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド

[0401] [化93]



[0402] (工程 1) 3-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン酸

実施例 129 の工程 1 の 3-オキソピメリン酸ジエチルの代わりに 3-オキソアジピン酸ジメチルを用いて、以降実施例 129 の工程 3 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45–7.41 (2H, m), 7.36–7.26 (8H, m), 5.13 (2H, s),

3.05 (3H, br s), 2.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz).

(工程2) ベンジルN-[1-メチル-3-オキソ-5-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート

工程1で合成した3-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン酸0.164g (0.410mmol) およびピロリジン0.035mL (0.029g, 0.410mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)0.119g (0.620mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt·H₂O)0.064g (0.410mmol)、トリエチルアミン0.173mL (0.125g, 1.24mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、室温6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮してえら得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=100/0~50/50→100/0~90/10)で精製し、標記化合物0.155g(収率84.3%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47-7.29 (10H, m), 6.41 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 3.47 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.36 (2H, br s), 3.12 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 (2H, br s), 1.97-1.83 (4H, m).

MS (APCI) m/z: 449 [(M+H)⁺].

(工程3) 4-アミノ-1-メチル-5-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程2で合成したベンジルN-[1-メチル-3-オキソ-5-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-2-フェニル-2,3-ジヒド

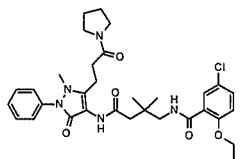
ロー１Ｈ－ピラゾール－４－イル] カルバメート ０．１５５ｇ（０．３５０ mmol）をメタノール １０ mL に溶解し、１０％パラジウム炭素触媒（ＡＤ型） ０．１５０ｇを加え、水素雰囲気下室温で４時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下留去して、標記化合物 ０．１０６ｇ（収率 ９６．３％）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48–7.38 (4H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 4.11 (2H, br s), 3.49–3.43 (4H, m), 3.20–3.13 (1H, m), 3.08–2.99 (4H, m), 2.74–2.65 (2H, m), 2.00–1.93 (2H, m), 1.89–1.82 (2H, m).

MS (APCI) m/z : 315 [(M+H) $^+$].

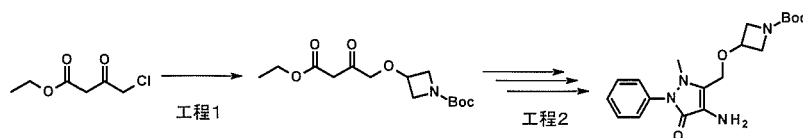
以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 133 を合成した。表 41 に示す。

[0403] [表41]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
133		1a	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.09 (1H, s), 8.31 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52–7.48 (3H, m), 7.36–7.30 (3H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.40–3.37 (2H, m), 3.32–3.28 (4H, m), 3.08 (3H, s), 2.78–2.74 (2H, m), 2.63–2.59 (2H, m), 2.22 (2H, s), 1.88–1.81 (2H, m), 1.78–1.72 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.01 (6H, s). MS (APCI) m/z : 610 [(M+H) $^+$].

[0404] (実施例 134) 5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシメチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル-2-メトキシベンズアミド

[0405] [化94]



[0406] (工程 1) 3-(4-エトキシ-2,4-ジオキソブトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル 0.866 g (5.00 mmol) のテトラヒドロフラン 25.0 mL 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 0.480 mg (11.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 30 分攪拌後、再度、氷冷し、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル 0.680 mL (0.823 g, 5.00 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝68／32～47／53）で精製することで標記化合物 1.15 g（収率 76.3%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30–4.07 (7H, m), 3.90–3.85 (2H, m), 3.52 (2H, s), 1.44 (9H, s), 1.33–1.24 (3H, m).

（工程 2）3-〔（4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル）メトキシ〕アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例 10 の工程 2 の 5-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-3-オキソペンタン酸エチルの代わりに工程 1 で合成した 3-（4-エトキシ-2,4-ジオキソブトキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用いて、以降実施例 10 の工程 2 から工程 6 までと同様の方法で合成を行い、標記化合物を固体として得た。

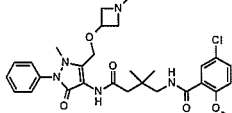
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50–7.41 (4H, m), 7.31–7.25 (1H, m), 4.41–4.35 (3H, m), 4.16–4.10 (2H, m), 3.92 (2H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 3.30 (2H, s), 2.85 (3H, s), 1.45 (9H, s).

MS (ESI) m/z : 375 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例 10 の工程 7 および実施例 11 の工程 1～工程 2 と同様に反応を行い、以下の実施例 134 を合成した。表 42 に示す。

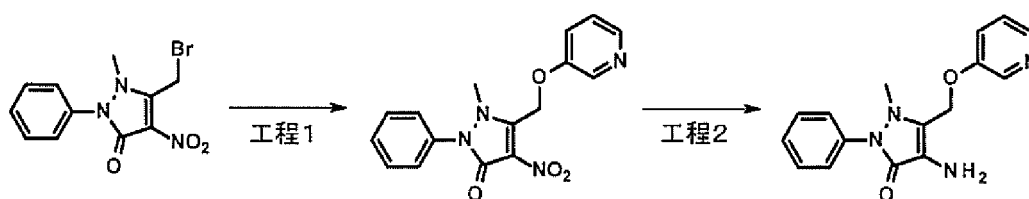
[0407]

[表42]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
134		1b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.98 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48-7.38 (5H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.52 (2H, s), 4.25-4.20 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.66-3.62 (2H, m), 3.55 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.20 (3H, s), 3.00-2.96 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.28 (2H, s), 1.11 (6H, s). MS (ESI) m/z: 570 [(M+H) ⁺].

[0408] (実施例135) 5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-{[1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-(3-ピリジルオキシメチル)ピラゾール-4-イル]アミノ}-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド

[0409] [化95]



[0410] (工程1) 1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-5-(3-ピリジルオキシメチル)ピラゾール-3-オン

水素化ナトリウム0.096g(2.20mmol)のジメトキシエタン20mL懸濁液に、氷冷下、3-ヒドロキシピリジン0.228g(2.40mmol)を加え、室温で40分攪拌後、実施例2の工程2で合成した5-(ブロモメチル)-1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン0.624g(2.00mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=99/1~68/32)とアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=99/1~88/12)で精製することで標記化合物0.0840g(

収率 12.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.44 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.37–8.35 (1H, m), 7.58–7.52 (3H, m), 7.43–7.40 (1H, m), 7.33–7.30 (3H, m), 5.77 (2H, s), 3.60 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 327 $[(M+H)^+]$.

(工程 2) 4-アミノ-1-メチル-2-フェニル-5-(3-ピリジルオキシメチル)ピラゾール-3-オン

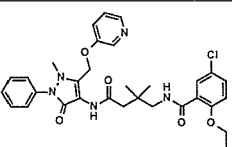
工程 1 で合成した 1-メチル-4-ニトロ-2-フェニル-5-(3-ピリジルオキシメチル)ピラゾール-3-オン 0.0800 g (0.245 mmol) のエタノール 5.0 mL 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 (含水) 0.080 g を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間半撹拌した。反応液を窒素置換後、濾過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒; 塩化メチレン/メタノール = 99/1 ~ 88/12) で精製することで標記化合物 0.055 g (収率 75.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 4.9$, 1.2 Hz), 7.50–7.28 (7H, m), 5.04 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.93 (3H, s).

MS (API) m/z : 297 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例 92 と同様にして、以下の実施例 135 を合成した。表 43 に示す。

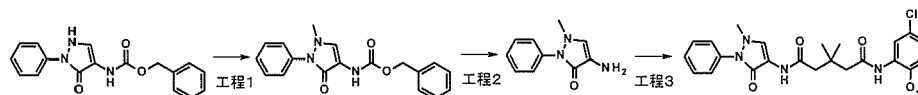
[0411] [表43]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
135		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.49 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.37 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.46–7.34 (6H, m), 7.31–7.24 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.24 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.22 (3H, s), 2.31 (2H, s), 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.11 (6H, s). MS (APCI) m/z : 592 $[(M+H)^+]$.

[0412] (実施例 136) N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジ

メチル-N-(1-(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

[0413] [化96]



[0414] (工程1) ベンジルN-(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート

J. Heterocycl. Chem. 2006, 43, 1205-1215記載の方法で合成したN-(3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート309mg (1.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド3.0ml溶液へ、室温にてヨウ化メタン0.190ml (426mg, 3.0mmol)を加え、封管80℃にて3時間撹拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=34/66)を用いて精製し、標記化合物110mg (収率34.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.70 (1H, s), 7.48-7.30 (10H, m), 6.86 (1H, brs), 5.21 (2H, s), 2.99 (3H, s).

(工程2) 4-アミノ-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程1で合成したベンジルN-(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート100mg (0.309mmol)のエタノール5.0ml溶液へ、シクロヘキセン0.25mlおよび5%パラジウム炭素50mgを加え30分加熱還流した。放冷後、不溶物をセライト濾過、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;酢酸エチルのみ)を用いて精製し、標記化合物50.0mg (収率85.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7.49–7.41 (4H, m), 7.28–7.24 (1H, m), 6.92 (1H, s), 4.11 (2H, brs), 2.75 (3H, s).

(工程3) N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-((1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

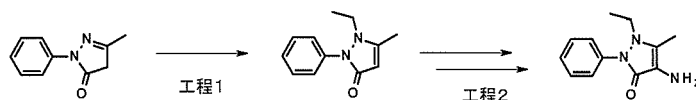
工程2で合成した4-アミノ-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン50.0mg (0.264mmol) および中間体2e80.0mg (0.267mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド2.0ml に溶解し、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.0923ml (68.5mg, 0.530mmol) およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 100mg (0.264mmol) を加え室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; メタノール/クロロホルム=2/98) を用いて精製し、標記化合物58.0mg (収率46.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 9.83 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.54–7.51 (2H, m), 7.42–7.40 (2H, m), 7.37–7.33 (1H, m), 7.11–7.03 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.51–2.47 (4H, m), 1.06 (6H, s).

MS (APCI) m/z : 471 $[(M+H)^+]$.

(実施例137) 5-クロロ-2-エトキシ-N-{4-[(1-エチル-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}ベンズアミド

[化97]



[0416] (工程1) 1-エチル-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

5-メチル-2-フェニル-1H-ピラゾール-3-オン 554 mg (3.18 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド 3.2 mL 溶液にヨウ化エタン 0.645 mL (1.25 g, 8.01 mmol) を加えて、封管中 100℃ にて 6 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、減圧下濃縮して得た残渣に飽和重曹水 15 mL を加えて、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール = 100/0 ~ 82/18) にて精製し、標記化合物 323 mg (収率 50.3%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48–7.43 (2H, m), 7.41–7.38 (2H, m), 7.31–7.26 (1H, m), 5.44 (1H, s), 3.57 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 203 $[(M+H)^+]$

(工程2) 4-アミノ-1-エチル-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

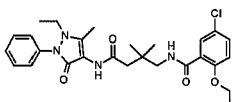
実施例 122 の工程 4 の 5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンの代わりに工程 1 で合成した 1-エチル-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンを用いて、以下実施例 122 の工程 5 までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.41 (4H, m), 7.26–7.22 (1H, m), 3.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.91 (2H, br s), 2.14 (3H, s), 0.73 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 218 $[(M+H)^+]$.

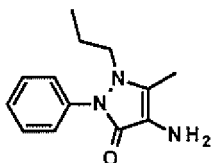
以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 137 を合成した。表 44 に示す。

[0417] [表44]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
137		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.81 (1H, s), 8.36 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.45-7.41 (4H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.62-3.57 (4H, m), 2.28 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.52 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.11 (6H, s), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). MS (ESI+APCI) m/z : 513 $[(M+H)^+]$.

[0418] (実施例 138) N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-プロピルピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

[0419] [化98]



[0420] (工程 1) 4-アミノ-5-メチル-2-フェニル-1-プロピルピラゾール-3-オン

実施例 137 の工程 1 のヨウ化エタンの代わりにヨウ化プロパンを用いて、以降、実施例 137 の工程 2 までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

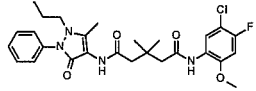
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46-7.41 (4H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 3.34-3.29 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 2.15 (3H, s), 1.24-1.16 (2H, m), 0.72 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 232 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 138 を合成した。表 45 に示す。

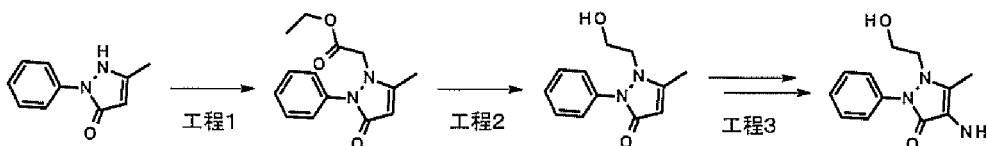
[0421]

[表45]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
138		2d	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (1H, br s), 8.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.36 (1H, br s), 7.47-7.42 (2H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.54-3.49 (2H, m), 2.63 (2H, s), 2.45 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.41-1.32 (2H, m), 1.14 (6H, s), 0.77 (3H, t, $J = 7.4$ Hz). MS (ESI) m/z : 531 $[(M+H)^+]$.

[0422] (実施例139) 5-クロロ-N-(4-{[1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボキシアミド

[0423] [化99]



[0424] (工程1) 2-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル

5-メチル-2-フェニル-1H-ピラゾール-3-オン 8.02 g (46.0 mmol) およびヨウ化カリウム 1.52 g (9.16 mmol) の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド 17 mL および2-ブロモ酢酸エチル 10.3 mL (15.5 g, 92.8 mmol) を加えて、100℃にて2時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物に水 30 mL を加えて、酢酸エチルにて1回、塩化メチレン/メタノール (9:1) にて1回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~88/12) にて精製し、標記化合物 8.17 g (収率 68.2%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.42 (2H, m), 7.35-7.29 (3H, m), 5.48 (1H, s), 4.20 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J =$

7.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 261 [(M+H)⁺].

(工程2) 1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

工程1で合成した2-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル8.17g (31.4 mmol)のメタノール200mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム12.5g (330 mmol)を6回に分け45分間かけて分割添加し、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、5N塩酸水溶液110mL (550 mmol)を加えて30分間攪拌し、次いで5N水酸化ナトリウム水溶液50.0mL (250 mmol)を加えることでpHを7~8に調整した。反応混合物からメタノールを減圧下留去して得られた残渣より塩化メチレン/メタノール(19:1)にて2回抽出を行い、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~80/20)にて精製し、標記化合物5.41g (収率78.9%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.49-7.43 (2H, m), 7.40-7.35 (2H, m), 7.34-7.28 (1H, m), 5.30 (1H, s), 3.73 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.60-3.53 (2H, m), 3.23 (1H, br s), 2.38 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 219 [(M+H)⁺].

(工程3) 4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン

実施例122の工程4の5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンの代わりに工程2で合成した1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンを用いて、以降、実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

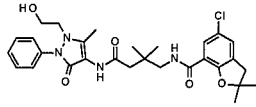
アミノアンチピリン体NMR

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49–7.40 (4H, m), 7.31–7.26 (1H, m), 3.60 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 2.86 (2H, br s), 2.44 (1H, br s), 2.25 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 234 $[(M+H)^+]$.

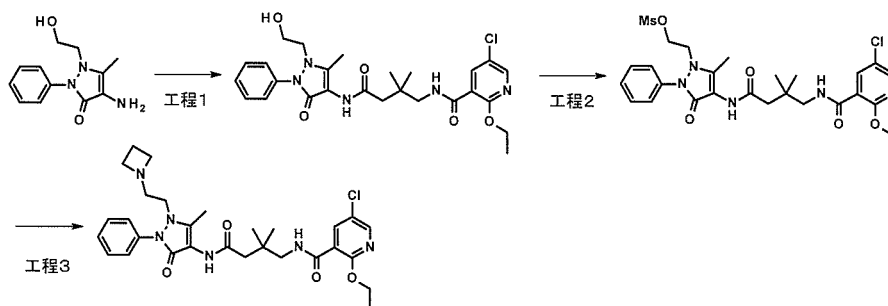
以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 139 を合成した。表 46 に示す。

[0425] [表46]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
139		3c	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.09 (1H, s), 8.01 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.45–7.43 (4H, m), 7.28–7.25 (1H, m), 7.22–7.22 (1H, m), 3.74–3.73 (2H, m), 3.63 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.56–3.53 (4H, m), 3.05 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.24 (2H, s), 1.54 (6H, s), 1.10 (6H, s). MS (FAB) m/z : 555 $[(M+H)^+]$.

[0426] (実施例 140) N-[4-({1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

[0427] [化100]



[0428] (工程 1) 5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-{ [1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ピリジン-3-カルボキシアミド

実施例 139 の工程 3 で合成した 4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル

) -5-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンおよび中間体1hを用いて、実施例93と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.92 (1H, br s), 8.48 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.43 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49–7.41 (4H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.76–3.72 (2H, m), 3.60–3.52 (4H, m), 3.39 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.26 (2H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.11 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 530 $[(M+H)^+]$.

(工程2) 2-[4-({4-[(5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-カルボニル) アミノ] -3,3-ジメチルブタノイル} アミノ) -5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル] エチルメタンスルホネート

工程1で合成した5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-{ [1-(2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -2,2-ジメチル-4-オキソブチル) ピリジン-3-カルボキシアミド407mg (0.768mmol) のピリジン7.0mL溶液にメタンスルホニルクロリド0.240mL (355mg, 3.10mmol) を加えて、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~86/14) にて精製し、標記化合物447mg (収率95.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.93 (1H, br s), 8.49 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.41 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.50–7.40 (4H, m), 7.33–7.27 (1H, m), 4.55 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.10 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.25 (2H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 608 [(M+H)⁺].

(工程3) N-[4-({1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

工程2で合成した2-[4-({4-[(5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-カルボニル) アミノ] -3,3-ジメチルブタノイル} アミノ)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]エチルメタンスルホネート248mg (0.408mmol)、炭酸カリウム297mg (2.15mmol) およびヨウ化カリウム71.2mg (0.429mmol) の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド6.3mL およびアゼチジン0.560mL (474mg、8.31mmol) を加え、80℃にて8時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物に水10mLを加え、酢酸エチルにて1回抽出を行い、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~86/14)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; 塩化メチレン/メタノール=100/0~82/18) の順で精製を行い、標記化合物163mg (収率70.1%) を固体として得た。

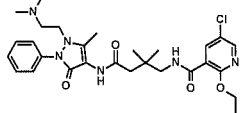
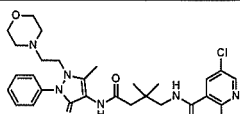
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.63 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.37 (4H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.56 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.49 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.03 (4H, t, J = 7.0 Hz), 2.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.28 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.02-1.94 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 569 [(M+H)⁺].

アゼチジンの代わりに対応するアミンを用いて同様に反応を行い、以下の実

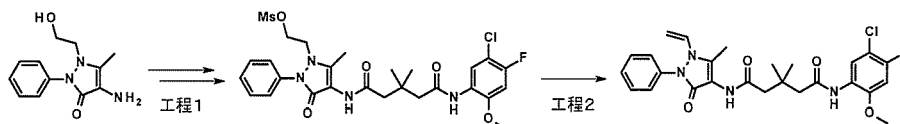
実施例 1 4 1 ～実施例 1 4 2 を合成した。表 4 7 に示す。

[0429] [表47]

実施例 No.	構造	機器分析データ
1 4 1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.64 (1H, br s), 8.53-8.49 (1H, m), 8.42 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.21-8.15 (1H, m), 7.49-7.38 (4H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.55 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.26 (2H, s), 2.21 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10 (6H, s). MS (ESI) 557 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.
1 4 2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (1H, br s), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.41 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48-7.40 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.63-3.58 (4H, m), 3.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.31-2.24 (8H, m), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI) m/z : 599 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0430] (実施例 1 4 3) N- (5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -3, 3-ジメチル-N'- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-ビニルピラゾール-4-イル) ペンタンジアミド

[0431] [化101]



[0432] (工程 1) 2- (4- { [5- (5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシアニリノ) -3, 3-ジメチル-5-オキソペンタノイル] アミノ} -5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチルメタンスルホネート

実施例 1 4 0 の工程 1 の中間体 1 h の代わりに中間体 2 d を用いて、以降、実施例 1 4 0 の工程 2 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (1H, br s), 8.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.25 (1H, br s), 7.49-7.44 (2H, m), 7.41-7.37 (2H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.10 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.48 (2H, s), 2.34 (3

H, s), 1.17 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 611 [(M+H)⁺].

(工程2) N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-ビニルピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

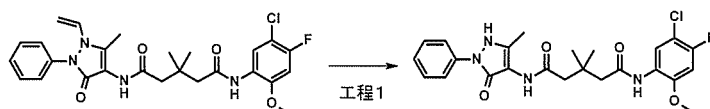
工程1で合成した2-(4-{[5-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシアニリノ)-3,3-ジメチル-5-オキソペンタノイル]アミノ}-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチルメタンスルホネート142mg (0.232mmol)、炭酸カリウム167mg (1.21mmol)およびヨウ化カリウム42.4mg (0.255mmol)の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド4.5mLおよびトリエチルアミン0.330mL (241mg、2.38mmol)を加えて80℃にて10時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン0.650mL (474mg、4.68mmol)を追加して80℃にて11時間攪拌し、さらにトリエチルアミン0.650mL (474mg、4.68mmol)を追加して同温で9時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物に水15mLを加えて酢酸エチルにて抽出を行い、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~92/8)、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒; 酢酸エチル/メタノール=100/0~95/5)の順で精製を行い、標記化合物56.3mg (収率47.0%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, br s), 7.43-7.34 (4H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.43 (1H, dd, J = 15.2, 8.9 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 8.9, 1.4 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 15.2, 1.4 Hz), 3.83 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.16 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 515 $[(M+H)^+]$.

(実施例 1 4 4) N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

[0433] [化102]



[0434] (工程 1) N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド

実施例 1 4 3 の工程 2 で合成した N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-ビニルピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド 37.7 mg (0.0732 mmol) に 4 N 塩酸-1,4-ジオキサン 1.25 mL (5.00 mmol) および水 1.3 mL を加えて、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 0/100) にて精製し、標記化合物 25.5 mg (収率 71.3%) を固体として得た。

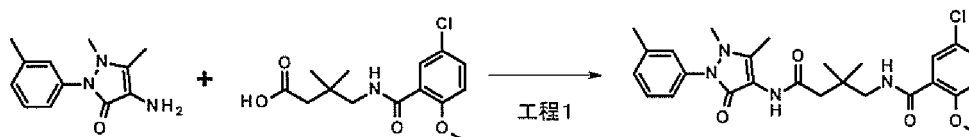
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.91 (1H, br s), 9.89 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (1H, br s), 7.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.90 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.19 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 489 $[(M+H)^+]$.

(実施例 1 4 5) 5-クロロ-N-(4-{[1,5-ジメチル-2-(メトシル)-3-オキソピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-メトキシベンズアミド

[0435]

[化103]



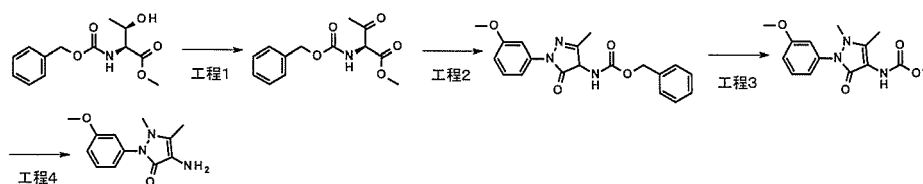
[0436] (工程1) 実施例93の4-アミノアンチピリンの代わりに4-アミノ-1,5-ジメチル-2-(*m*-トルイル)ピラゾール-3-オンを、中間体1aの代わりに中間体1bを用いて、同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1H, br s), 8.31 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.26 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 499 $[(M+H)^+]$.

(実施例146) *N*-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-*N'*-[1-(3-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-5-オキソピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド

[0437] [化104]



[0438] (工程1) (2*S*)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸メチル

(2*S*, 3*R*)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシブタン酸メチル 10.0 g (37.4 mmol) を塩化メチレン 400 ml に溶解し、デスマーチン試薬 20.6 g (48.6 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=5/95~5

0/50)により精製し、標記化合物11.4gを油状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43–7.32 (5H, m), 6.04–5.93 (1H, m), 5.13 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.42–2.10 (3H, m).

(工程2) ベンジルN-[2-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-3-オキソピラゾール-4-イル]カルバメート

工程1で合成した(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸メチル2.05g (7.74 mmol)を酢酸15mlに溶解し、3-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩1.24g (7.10 mmol)を加え4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し減圧下濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え中和したのち、塩化メチレンで抽出した。有機層をナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2/98~10/90)により精製し、標記化合物0.230g(収率9.17%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44–7.26 (8H, m), 6.80–6.76 (1H, m), 6.30 (1H, br s), 5.21 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.18 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 354 [(M+H)⁺].

(工程3) メチルN-[2-(3-メトキシフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソピラゾール-4-イル]カルバメート

工程2で合成したベンジルN-[2-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-3-オキソピラゾール-4-イル]カルバメート225mg (0.637 mmol)をメタノール5.0mlに溶解し、酸化カルシウム71.0mg (1.30 mmol)、ジメチル硫酸0.120ml (1.30 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ去したのち、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(バイオタージ社、溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1/99–10/90)により精製し、標記化合物135mg(収率72.7%)を固体と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.98–6.95 (2H, m), 6.86–6.83 (1H, m), 6.18 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 292 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(工程4) 4-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-1,5-ジメチルピラゾール-3-オン

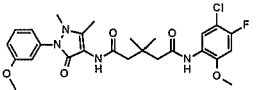
工程3で合成したメチルN-[2-(3-メトキシフェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソピラゾール-4-イル]カルバメート130mg (0.447mmol)をメタノール1.0mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液1.34ml (1.34mmol)を加え、2日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、1N塩酸1.34ml (1.34mmol)を加え減圧下濃縮した。得られた残渣を(バイオタージ社、溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1/99–15/85)により精製し、標記化合物64.0mg (収率61.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.07–7.03 (2H, m), 6.81–6.77 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.15 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 234 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例146を合成した。表48に示す。

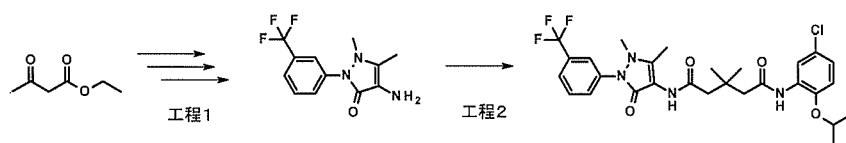
[0439] [表48]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
146		2d	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (1H, br s), 8.39–8.37 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.97–6.95 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.11 (3H, s), 2.63 (2H, s), 2.47 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.16 (6H, s). MS (ESI) m/z : 533 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0440] (実施例147) N-(5-クロロ-2-イソプロポキシフェニル)-N'-[1,5-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フ

エニル] ピラゾール-4-イル]-3, 3-ジメチルペンタンジアミド

[0441] [化105]



[0442] (工程1) 4-アミノ-1, 5-ジメチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-3-オン

実施例28の工程2の3-オキソ-5-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)アミノ]ペンタン酸エチルの代わりに3-オキソブタン酸メチルを、フェニルヒドラジンの代わりに[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジンを用いて、以降実施例28の工程5まで同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.85 (3H, s), 2.17 (3H, s).

MS (API) m/z : 272 $[(M+H)^+]$.

(工程2) N-(5-クロロ-2-イソプロポキシフェニル)-N'-[1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]-3, 3-ジメチルペンタンジアミド

中間体2f25, 2mg (0.0769mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)25.1mg (0.131mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)14.7mg (0.109mmol)の塩化メチレン1.3mL溶液を室温にて1時間攪拌した。次いで、工程1で合成した4-アミノ-1, 5-ジメチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-3-オン26.0mg (0.0959mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.0210mL (15.6mg, 0.121mmol)を加えて、室温にて210時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣を逆相HPLC(水(0.10%ギ酸)/アセトニトリル(0

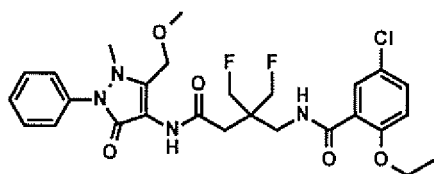
、10%ギ酸)、ギルソン社)にて精製し、標記化合物5.75mg(収率12.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.74 (1H, br s), 8.39 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.21 (1H, br s), 7.68–7.64 (2H, m), 7.59–7.54 (1H, m), 7.53–7.49 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.58–4.53 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.67 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.34 (6H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.17 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 581 $[(M+H)^+]$.

(実施例148) N-(2,2-ビス(フルオロメチル)-4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド

[0443] [化106]



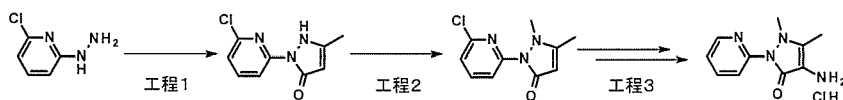
[0444] 実施例62の工程1のN-[2-(4-アミノ-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-ピラゾロ-3-イル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの代わりに、実施例113の工程2で合成した4-アミノ-5-(メトキシメチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンを用いて、以降実施例62の工程1および工程3と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.07 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.50–7.36 (4H, m), 7.34–7.28 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.30 (1H, s), 4.64–4.56 (2H, m), 4.54–4.43 (4H, m), 4.23–4.15 (2H, m), 3.87–3.81 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 2.41 (2H, s), 1.52 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

(実施例149) 5-クロロ-N-(4-{[1,5-ジメチル-3-オキ

ソー 2 - (2 - ピリジル) ピラゾール - 4 - イル } アミノ } - 2 , 2 - ジメ
チル - 4 - オキソブチル) - 2 - エトキシベンズアミド

[0445] [化107]



[0446] (工程 1) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 4 H - ピラゾ
ール - 3 - オン

(6 - クロロ - 2 - ピリジル) ヒドラジン 10.0 g (69.7 mmol)
をエタノール 200 ml に溶解し、アセト酢酸エチル 9.24 ml (73.
1 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し油状物質を
得た。これをエタノール 140 ml に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシ
ド 9.39 g (83.6 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に
水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に 5 N 塩酸 18 ml を加え生じ
た沈殿をろ取し、乾燥することで標記化合物 13.6 g (収率 93.1 %)
を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 11.27 (1H, s), 7.78-7.72 (2H, m), 7.10 (1H, d, J =
6.8 Hz), 5.42 (1H, s), 2.22 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 210 [(M+H)⁺].

(工程 2) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 H -
ピラゾール - 3 - オン

工程 1 で合成した 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジル) - 5 - メチル - 4 H -
ピラゾール - 3 - オン 0.200 g (0.954 mmol)、メタノール 0
.386 ml (0.306 g、9.54 mmol) およびトリブチルホスフ
ィン 0.480 ml (0.386 g、1.91 mmol) をテトラヒドロフ
ラン 12 ml に溶解し、1, 1 - (アゾジカルボニル) ジピペリジン 0.2
89 g (1.14 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エ
チルと飽和食塩水を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジエチルエーテルを加え不溶物を

除去した後、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（昭光サイエンティフィック社、溶出溶媒；酢酸エチル／ヘキサン＝5／100～100／0）により精製し標記化合物0.144 g（収率67.5%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.32 (1H, s), 3.33 (3H, s), 2.23 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 224 $[(M+H)^+]$.

（工程3）4-アミノ-1,5-ジメチル-2-（2-ピリジル）ピラゾール-3-オン塩酸塩

実施例122の工程4の5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンの代わりに、工程2で合成した2-（6-クロロ-2-ピリジル）-1,5-ジメチル-4H-ピラゾール-3-オンを用いて、以降実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

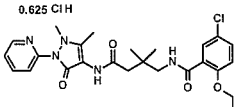
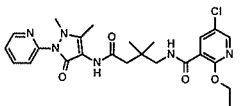
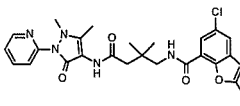
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.77 (2H, s), 8.51 (1H, dq, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.00-7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.37-7.33 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.37 (3H, s).

MS (APCI) m/z : 205 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例149～実施例151を合成した。表49に示す。

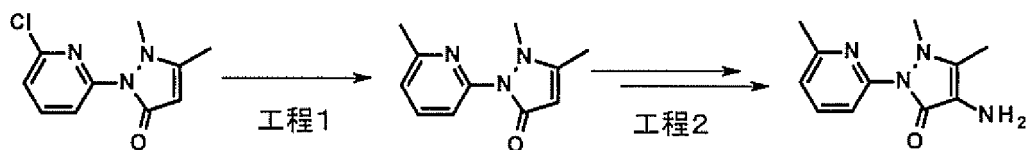
[0447]

[表49]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
149	 0.625 ClH	1 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.66 (1H, s), 8.60-8.57 (1H, m), 8.40-8.34 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.01-7.90 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.33-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.46 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.38 (2H, s), 1.53 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 500 [(M+H) ⁺].
150		1 h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, br s), 8.50-8.48 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, td, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 6.9, 5.2 Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.36 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.28 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.14 (6H, s). MS (ESI) m/z : 501 [(M+H) ⁺].
151		3 a	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.95-7.93 (1H, m), 7.77-7.76 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30-7.28 (1H, m), 6.68 (1H, s), 3.36 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.27 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.13 (3H, s), 1.07 (6H, s). MS (ESI) m/z : 510 [(M+H) ⁺].

[0448] (実施例 152) 5-クロロ-N-(4-{[1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ピリジル)-3-オキソピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド

[0449] [化108]



[0450] (工程1) 1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ピリジル)ピラゾール-3-オン

実施例 149の工程2で合成した2-(6-クロロ-2-ピリジル)-1,5-ジメチルピラゾール-3-オン0.447g (2.00mmol) およびトリメチルボロキシシン (50%テトラヒドロフラン溶液) 0.753g (3.00mmol) を1,4-ジオキササン12mLに溶解し、水1.2mL、炭酸カリウム0.829g (6.00mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム0.231g (0.200mmol) を加え、

110℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝10／90～0／100→100／0～80／20）で精製し、標記化合物0.337g（収率82.9%）を固体として得た。

[0451] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74–7.68 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.25 (3H, s).

（工程2）4-アミノ-1,5-ジメチル-2-（6-メチル-2-ピリジル）ピラゾール-3-オン

実施例122の工程4の5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンの代わりに、工程1で合成した1,5-ジメチル-2-（6-メチル-2-ピリジル）ピラゾール-3-オンを用いて、以降実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0452] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.10 (3H, s), 2.88 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.18 (3H, s).

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例152～実施例155を合成した。表50に示す。

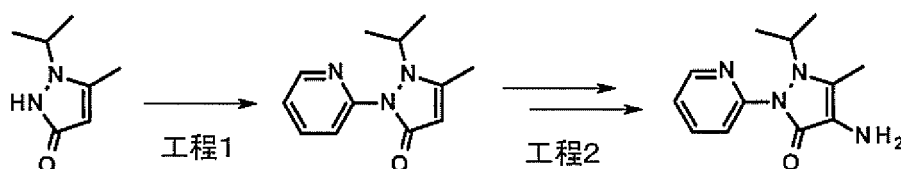
[0453]

[表50]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
152		1a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.82 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 6.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.58 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 514 [(M+H) ⁺].
153		1h	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.57 (1H, br s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.71-7.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.56 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 515 [(M+H) ⁺].
154		2g	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.80 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.71-7.69 (2H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 7.05-7.02 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.56 (2H, s), 2.38 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.13 (6H, s). MS (ESI) m/z : 554 [(M+H) ⁺].
155		3a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.27 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.0 Hz), 3.64 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.17 (6H, s). MS (ESI) m/z : 524 [(M+H) ⁺].

[0454] (実施例156) 5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-{[1-イソプロピル-5-メチル-3-オキソ-2-(2-ピリジル)ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0455] [化109]



[0456] (工程1) 1-イソプロピル-5-メチル-2-(2-ピリジル)ピラゾール-3-オン

WO2007/10015に記載の方法に従い合成した2-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-オン1.26g(8.99mmol)

、ヨウ化銅（I）0.176 g（0.924 mmol）および炭酸カリウム 2.55 g（18.5 mmol）の混合物に、N，N-ジメチルホルムアミド10 mL、（1R，2R）-N1，N2-ジメチルシクロヘキサン-1，2-ジアミン0.295 mL（266 g、1.87 mmol）および2-ブロモピリジン0.980 mL（1.60 g、10.1 mmol）を加えて、150℃にて1時間マイクロウェーブ照射を行った。反応混合物に水30 mLを加えて、塩化メチレン／メタノール（9：1）にて2回抽出を行った。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝90／10～0／100→100／0～85／15）にて精製し、標記化合物0.0990 g（収率5.07%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53–8.47 (1H, m), 7.85–7.78 (1H, m), 7.75–7.71 (1H, m), 7.20–7.15 (1H, m), 5.39 (1H, s), 4.16–4.05 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 218 $[(M+H)^+]$.

（工程2）4-アミノ-1-イソプロピル-5-メチル-2-（2-ピリジル）ピラゾール-3-オン

実施例122の工程4の5-（1-メトキシエチル）-1-メチル-2-フェニル-2，3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オンの代わりに、工程1で合成した1-イソプロピル-5-メチル-2-（2-ピリジル）ピラゾール-3-オンを用いて、以下実施例149の工程4までと同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

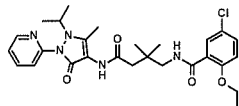
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53–8.47 (1H, m), 7.84–7.75 (2H, m), 7.18–7.12 (1H, m), 3.99–3.88 (1H, m), 2.88 (2H, br s), 2.22 (3H, s), 1.12 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 233 $[(M+H)^+]$.

以降、実施例93と同様にして、以下の実施例156を合成した。表51に

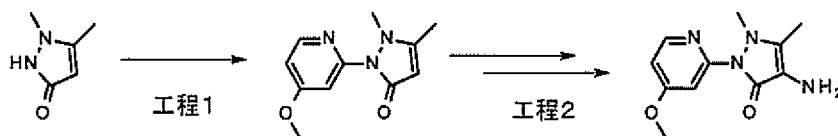
示す。

[0457] [表51]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
156		1a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, br s), 8.51-8.48 (1H, m), 8.35 (1H, br t, J = 7.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.82-7.76 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.19-7.14 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 3.56 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.29 (3H, s), 2.27 (2H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.12 (6H, s). MS (ESI) m/z : 528 [(M+H) ⁺].

[0458] (実施例157) 5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-{[1-(4-メトキシ-2-ピリジル)-2,3-ジメチル-5-オキソピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0459] [化110]



[0460] (工程1) 2-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1,5-ジメチルピラゾール-3-オン

2,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-オン 0.500 g (4.46 mmol)、2-ブロモ-4-メトキシピリジン 1.01 g (5.35 mmol)、ヨウ化銅 (I) 0.0849 g (0.446 mmol)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン 0.141 mL (0.127 g, 0.892 mmol) 及び炭酸カリウム 0.945 g (8.92 mmol) を 1,4-ジオキサン 9.0 mL に懸濁し、110℃で4時間及び130℃で8時間攪拌した。放冷後N,N-ジメチルホルムアミド 9.0 mL を反応液に加え、150℃で6時間及び140℃で4時間攪拌した。放冷後反応液より析出物をセライト濾過で取り除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液及び洗液より減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にトルエンを加えて再度減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（バイオタージ社、溶出溶媒；ヘキサン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝５０／５０～０／１００→１００／０～９５／５）で精製し、標記化合物 ０．２７２ｇ（収率 ２７．９％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32–8.20 (1H, m), 7.56–7.45 (1H, m), 6.75–6.64 (1H, m), 5.41–5.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.26 (3H, s).

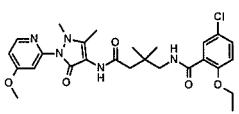
（工程 ２）４－アミノ－２－（４－メトキシ－２－ピリジル）－１，５－ジメチルピラゾール－３－オン

実施例 １２２の工程 ４の ５－（１－メトキシエチル）－１－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オンの代わりに、実施例 １５７の工程 １で合成した ２－（４－メトキシ－２－ピリジル）－１，５－ジメチルピラゾール－３－オンを使用して、以下、実施例 １２２の工程 ５までと同様の反応を行い標記化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.92 (2H, br s), 2.20 (3H, s).

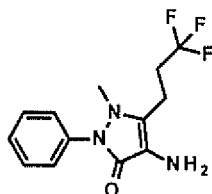
以降、実施例 ９３と同様にして、以下の実施例 １５７を合成した。表 ５２に示す。

[0461] [表52]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
157		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.04 (1H, s), 8.42–8.36 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.57 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.35 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.53 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.14 (6H, s). MS (ESI+APCI) m/z : 530 [(M+H) $^+$].

[0462] （実施例 １５８）５－クロロ－Ｎ－（２，２－ジメチル－４－{ [１－メチル－３－オキソ－２－フェニル－５－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピラゾール－４－イル] アミノ } －４－オキソブチル）－２－エトキシベンズアミド

[0463] [化111]



[0464] (工程1) 4-アミノ-1-メチル-2-フェニル-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピラゾール-3-オン

実施例122の工程1の2-メトキシプロパン酸の代わりに4,4,4-トリフルオロブタン酸を用いて、以降、実施例122の工程5までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.45 (4H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 3.03 (2H, br s), 2.84 (3H, s), 2.81-2.78 (2H, m), 2.52-2.43 (2H, m).

以降、実施例92と同様にして、以下の実施例158を合成した。表53に示す。

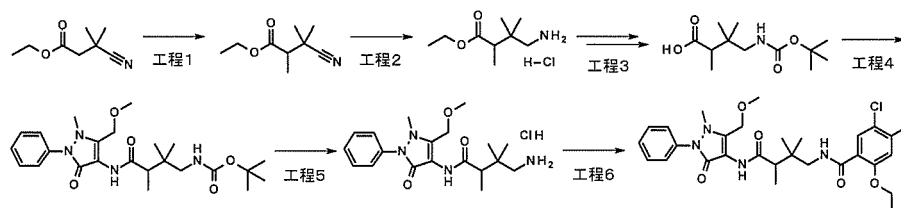
[0466] [表53]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
158		1a	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.44 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.46-7.43 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.29-7.28 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.93-2.89 (2H, m), 2.66-2.60 (2H, m), 2.28 (2H, s), 1.53 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.11 (6H, s). MS (ESI) m/z : 581 $[(M+H)^+]$.

[0467] (実施例159) 5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2,3-トリメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0468]

[化112]



[0469] (工程1) 3-シアノー-2,3-ジメチルブタン酸エチル

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 265-278に記載の方法に従い合成した3-シアノー-3-メチルブタン酸エチル3.51g (22.6 mmol) のテトラヒドロフラン80 mL溶液を-78℃に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド (N, N-ジイソプロピルアミン3.80 mL (2.74 g, 27.1 mmol) のテトラヒドロフラン32 mL溶液を0℃に冷却し、n-ブチルリチウム (1.65 Mヘキサン溶液) 15.0 mL (24.8 mmol) を加えて60分間攪拌したものを3分間かけて加えて1.5時間攪拌した。次いで、ヨウ化メタン4.20 mL (9.58 g, 67.0 mmol) およびヘキサメチルリン酸トリアミド7.90 mL (8.13 g, 45.0 mmol) の混合物のテトラヒドロフラン10 mL溶液を1分間かけて加えて2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニア水溶液120 mL/水30 mLを加えて室温に昇温した。ジエチルエーテルにて2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=98/2~70/30) にて精製し、標記化合物3.24 g (収率84.7%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.53 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

(工程2) 4-アミノ-2,3,3-トリメチルブタン酸エチル塩酸塩

工程1で合成した3-シアノー-2,3-ジメチルブタン酸エチル3.24 g

(19.1 mmol) および酸化白金 (IV) 0.885 g (3.90 mmol) の混合物に、エタノール 75 mL および濃塩酸 1.50 mL (17.0 mmol) を加えて、水素雰囲気下室温にて 5 時間攪拌した。次いで、酸化白金 (IV) 0.865 g (3.81 mmol) および濃塩酸 1.50 mL (17.0 mmol) を追加して、水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過してエタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた残渣を 1,4-ジオキサン 30 mL に溶解し、4 N 塩酸-1,4-ジオキサン溶液 30.0 mL (120 mmol) を加えて室温にて 10 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た固体をジエチルエーテルで濾過・洗浄し、標記化合物 3.70 g (収率 92.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.21–4.12 (2H, m), 3.02 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.87 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.53 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.08 (3H, s), 1.04 (3H, s).

(工程 3) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3,3-トリメチルブタン酸

実施例 111 の工程 1 の 4-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸エチル塩酸塩の代わりに、工程 2 で合成した 4-アミノ-2,3,3-トリメチルブタン酸エチル塩酸塩を用いて、以降、実施例 111 の工程 2 までと同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.95 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz), 2.43 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 0.96 (3H, s), 0.92 (3H, s).

(工程 4) tert-ブチル N-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2,3-トリメチル-4-オキソブチル)カルバメート

工程 3 で合成した 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3,3-トリメチルブタン酸 244 mg (0.995 mmol)、実施例 113

の工程2で合成した4-アミノ-5-(メトキシメチル)-1-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-オン282mg (1.21mmol) およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェイト(HATU)493mg (1.30mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド7.2mL溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.260mL (1.93mg, 1.49mmol)を加えて60℃にて9時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して飽和重曹水8.0mL/水16mLを加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水/水(1:2)にて1回、水にて1回、飽和食塩水にて1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ社、ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=70/30~0/100→100/0~92/8)にて精製し、標記化合物83.0mg (収率18.1%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.96 (1H, br s), 7.49-7.40 (4H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 5.24 (1H, br s), 4.54 (2H, s), 3.44 (3H, s), 3.32-3.23 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.06-2.97 (1H, m), 2.41 (1H, q, J= 6.9 Hz), 1.44 (9H, s), 1.17 (3H, d, J= 6.7 Hz), 0.99 (3H, s), 0.97 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 461 [(M+H)⁺].

(工程5) 4-アミノ-N-[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3,3-トリメチルブタンアミド塩酸塩

実施例111の工程4のtert-ブチルN-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}カルバメートの代わりに、工程4で合成したtert-ブチルN-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2,3-トリメチル-4-オキ

ソブチル) カルバメートを用いて、同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

MS (APCI) m/z : 361 $[(M+H)^+]$.

(工程 6) 5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2,3-トリメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

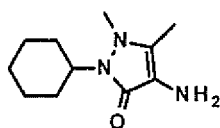
中間体 1 m の合成の工程 2 のヨウ化イソプロピルの代わりにヨウ化エタンを使用して合成した 5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ安息香酸および工程 5 で合成した 4-アミノ-N-[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3,3-トリメチルブタンアミド塩酸塩を用いて、実施例 93 と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.94 (1H, br s), 8.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 7.48-7.42 (4H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 14.0, 7.9$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.12 (1H, dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz), 2.50 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.55 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, s).

MS (ESI) m/z : 561 $[(M+H)^+]$.

(実施例 160) N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-(1-シクロヘキシル-2,3-ジメチル-5-オキソピラゾール-4-イル)-3,3-ジメチルペンタンジアミド

[0470] [化113]



[0471] (工程 1) 4-アミノ-2-シクロヘキシル-1, 5-ジメチルピラゾール-3-オン

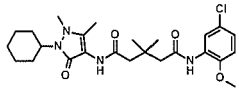
実施例 28 の工程 2 の 3-オキソ-5-[(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] ペンタン酸エチルの代わりに 3-オキソブタン酸メチルを、フェニルヒドラジンの代わりにシクロヘキシルヒドラジンを用いて、以下、実施例 28 の工程 5 まで同様に反応を行い、標記化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.22-4.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.30-2.22 (2H, m), 1.89-1.81 (3H, m), 1.78-1.74 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.29-1.20 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 210 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

以降、実施例 93 と同様にして、以下の実施例 160 を合成した。表 54 に示す。

[0472] [表54]

実施例 No.	構造	用いた 中間体	機器分析データ
160		2e	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.94 (1H, br s), 8.53 (1H, br s), 8.37 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.00 (1H, tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz), 3.21 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.45 (2H, s), 2.15 (3H, s), 2.01-1.94 (2H, m), 1.86-1.82 (4H, m), 1.69-1.66 (1H, m), 1.37-1.29 (2H, m), 1.23-1.17 (1H, m), 1.16 (6H, s). MS (ESI) m/z : 491 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0473] 以下に製造した実施例の化合物名を記載する。

[0474]

[表55-1]

実施例	化合物名
実施例 1	5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 2	5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 3	5-クロロ-N-[4-[(5-[(2, 4-ジメトキシフェニルメチル)-メチルアミノ]メチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ]-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド
実施例 4	5-クロロ-N-(2, 2-ジメチル-4-[(1-メチル-5-(メチルアミノメチル)-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-4-オキソブチル)-2-メトキシベンズアミド
実施例 5	5-クロロ-N-[4-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド
実施例 6	5-クロロ-N-[4-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-4-フルオロ-2-メトキシベンズアミド
実施例 7	5-クロロ-N-[4-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 8	5-クロロ-N-[4-[(5-[(2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド
実施例 9	N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N'-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3, 3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 10	tert-ブチルN-(2-[4-[(4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル}アミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]エチル]カルバメート
実施例 11	5-クロロ-N-[4-[(5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 12	5-クロロ-N-[4-[(5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 13	5-クロロ-N-[4-[(5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

[0475]

[表55-2]

実施例 14	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 15	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 16	7-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-カルボキシアミド
実施例 17	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 18	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 19	5-クロロ-2-エトキシ-N-[4-({5-[2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]ベンズアミド
実施例 20	tert-ブチル-N-[2-[4-({4-({5-クロロ-2-メトキシベンゾイル}アミノ)-3,3-ジメチルブタノイル}アミノ)-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]エチル]カルバメート
実施例 21	N-(4-([5-(2-アミノエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド
実施例 22	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド
実施例 23	N-(5-クロロ-2-エトキシフェニル)-N'-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 24	N-(5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-N'-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 25	N-(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル)-N'-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 26	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-[2-(2,2-トリフルオロエチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 27	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-[2-(2,2-トリフルオロエチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド

[0476]

[表55-3]

実施例 2 8	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド
実施例 2 9	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-4-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド
実施例 3 0	5-ブロモ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシビリジン-3-カルボキシアミド
実施例 3 1	N-[4-[(5-{2-[ビス(トリデューテリオメチル)アミノ]エチル}-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド
実施例 3 2	N-(5-クロロ-2-エトキシフェニル)-2-({1-[2-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2-オキソエチル]シクロペンチル)アセトアミド
実施例 3 3	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 3 4	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 3 5	5-クロロ-2-エトキシ-N-[4-[(5-{2-[エチル(メチル)アミノ]エチル}-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]ベンズアミド
実施例 3 6	5-クロロ-2-エトキシ-N-[4-[(5-{2-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]エチル}-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]ベンズアミド
実施例 3 7	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-[4-[(5-{2-[2-フルオロエチル(メチル)アミノ]エチル}-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]ベンズアミド
実施例 3 8	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-[(1-メチル-5-[2-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 3 9	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-[(1-メチル-5-[2-[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 0	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-エチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 1	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-エチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド

[0477]

[表55-4]

実施例 4 2	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-エチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 4 3	5-クロロ-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-オキソ-1-フェニル-2-(トリデューテリオメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 4	5-ブromo-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-オキソ-1-フェニル-2-(トリデューテリオメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 4 5	5-クロロ-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 6	5-クロロ-N-[4-({3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 4 7	5-クロロ-N-(4-({1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(2-ジメチルアミノ)エチル}-2-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 8	5-クロロ-N-[4-({5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 4 9	5-クロロ-N-[4-({5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 5 0	5-クロロ-N-[4-({5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 5 1	5-クロロ-N-[4-({5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 5 2	5-クロロ-N-[4-({5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 5 3	5-クロロ-N-[4-({5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 5 4	5-クロロ-N-[4-({5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 5 5	N-(4-({5-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド

[0478]

[表55-5]

実施例 5 6	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 5 7	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 5 8	N-(4-([5-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル)-5-クロロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 5 9	5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-メチル-2-(メチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 0	5-プロモ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-メチル-2-(メチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 6 1	5-クロロ-N-[2, 2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[2-メチル-2-(メチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-4-オキソプロピル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 6 2	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ビス(フルオロメチル)-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 3	5-クロロ-N-[4-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 4	5-クロロ-N-[4-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド 1 塩酸塩
実施例 6 5	5-クロロ-N-[4-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 6 6	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 7	5-クロロ-N-[4-({5-[(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 8	5-クロロ-N-[4-({5-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 6 9	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} アミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド

[0479]

[表55-6]

実施例 7 0	5-クロロ-N-[4-({5-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 7 1	5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 7 2	5-クロロ-N-[4-({5-[(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 7 3	5-クロロ-N-[4-({5-[(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 7 4	5-ブromo-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 7 5	4,5-ジクロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド
実施例 7 6	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-メチル-2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 7 7	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-メチル-2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 7 8	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-メチル-2-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソブチル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 7 9	5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 8 0	5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 8 1	5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 8 2	(-)5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 8 3	(+)5-クロロ-N-[4-({5-[(2-(ジメチルアミノ)-1-メトキシエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

[0480]

[表55-7]

実施例 8 4	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 8 5	(+)-5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 8 6	(-)-5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-({1-メチル-5-[1-(メチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-4-オキソプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 8 7	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)-1,2-ジメチルプロピル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 8 8	5-クロロ-N-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 8 9	5-クロロ-N-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 9 0	5-クロロ-N-[4-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 9 1	5-クロロ-N-[4-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}アミノ)-3-フルオロ-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 9 2	5-クロロ-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシ-4-フルオロベンズアミド
実施例 9 3	5-クロロ-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシベンズアミド
実施例 9 4	5-クロロ-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-イソプロポキシベンズアミド
実施例 9 5	5-クロロ-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 9 6	5-クロロ-2-(シクロプロポキシ)-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソプロピル]ベンズアミド
実施例 9 7	5-クロロ-N-[4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソプロピル]-4-フルオロ-2-イソプロポキシベンズアミド
実施例 9 8	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(2-{2-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-1,3-ジオキサラン-2-イル)アセトアミド

[0481]

[表55-8]

実施例 99	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-エチル-3-メチルペンタンジアミド
実施例 100	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(1-{2-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}シクロブチル)アセトアミド
実施例 101	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(1-{2-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2-オキソエチル}シクロプロピル)アセトアミド
実施例 102	{1-[2-(5-クロロ-2-エトキシアニリン)-2-オキソエチル]-3-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-1-メチル-3-オキソプロピル}アセテート
実施例 103	N-(5-クロロ-2-エトキシフェニル)-N'-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルペンタンジアミド
実施例 104	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メトキシ-3-メチルペンタンジアミド
実施例 105	5-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 106	6-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}クロマン-8-カルボキシアミド
実施例 107	6-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-メチルキノリン-8-カルボキシアミド
実施例 108	5-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-(オキセタン-3-イルオキシ)ベンズアミド
実施例 109	6-クロロ-N-{4-[1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキシアミド
実施例 110	6-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2,4-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキシアミド
実施例 111	6-クロロ-N-{4-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-エチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-カルボキシアミド
実施例 112	5-クロロ-N-[4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-オキソブチル}-2-メトキシベンズアミド
実施例 113	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[0482]

[表55-9]

実施例 114	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 115	5-クロロ-2-(メトキシメトキシ)-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 116	5-クロロ-4-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 117	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ピリジン-3-カルボキシアミド
実施例 118	N-(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジン)-N'-[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 119	N-(5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-N'-[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 120	5-クロロ-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 121	5-クロロ-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 122	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-([5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 122	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-([5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 123	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-([5-(1S)-1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 124	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-([5-(1R)-1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 125	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-([5-(1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 126	N-(5-クロロ-2-エトキシ-3-ピリジル)-N'-[5-(1-メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド

[0483]

[表55-10]

実施例127	5-クロロ-N-[4-[(5-エチル-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-(メトキシメトキシ)ベンズアミド
実施例128	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-(5-イソプロピル-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例129	5-クロロ-N-[4-[(5-[4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシベンズアミド
実施例130	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-[(5-(4-ヒドロキシブチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例131	2-[4-[(4-[(5-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)アミノ]-2-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸メチル
実施例132	N-(4-[(5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド
実施例133	5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-[(1-メチル-3-オキソ-5-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド
実施例134	5-クロロ-N-[2,2-ジメチル-4-[(1-メチル-5-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシメチル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル]-2-メトキシベンズアミド
実施例135	5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-[(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-(3-ピリジリオキシメチル)ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド
実施例136	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド
実施例137	5-クロロ-2-エトキシ-N-[4-[(1-エチル-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]ベンズアミド
実施例138	N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-プロピル-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド
実施例139	5-クロロ-N-(4-[(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2,2-ジメチル-3H-ベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例140	N-[4-[(1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-5-クロロ-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例141	5-クロロ-N-[4-[(1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル]-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド
実施例142	5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-[(5-メチル-1-(2-モルホリノエチル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-4-オキソブチル)-2-エトキシピリジン-3-カルボキシアミド

[表55-11]

実施例 143	N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-2-ピニル-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド
実施例 144	N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-N'-(5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ペンタンジアミド
実施例 145	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-2-(m-トルイル)-3-オキソピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ブチル)-2-メトキシベンズアミド
実施例 146	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-[1-(3-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 147	N-(5-クロロ-2-イソプロポキシフェニル)-N'-[1,5-ジメチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 148	N-(2,2-ビス(フルオロメチル)-4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-4-オキソブチル)-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド
実施例 149	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-3-オキソ-2-(2-ビリジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド 0.625 塩酸塩
実施例 150	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-3-オキソ-2-(2-ビリジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシビリジン-3-カルボキシアミド
実施例 151	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-3-オキソ-2-(2-ビリジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 152	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ビリジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド
実施例 153	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ビリジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-エトキシビリジン-3-カルボキシアミド
実施例 154	N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N'-[1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ビリジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3-ジメチルペンタンジアミド
実施例 155	5-クロロ-N-(4-([1,5-ジメチル-2-(6-メチル-2-ビリジル)-3-オキソピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシアミド
実施例 156	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-([1-イソプロピル-5-メチル-3-オキソ-2-(2-ビリジル)ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 157	5-クロロ-2-エトキシ-N-(4-([1-(4-メトキシ-2-ビリジル)-2,3-ジメチル-5-オキソピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 158	5-クロロ-N-(2,2-ジメチル-4-([1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-4-オキソブチル)-2-エトキシベンズアミド

[表55-12]

実施例 159	5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-([5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ)-2,2,3-トリメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド
実施例 160	N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N'-(1-シクロヘキシル-2,3-ジメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3,3-ジメチルペンタンジアミド

[0484] [試験例1]

TIP48/TIP49複合体のATPaseアッセイ

rTIP48およびrTIP49を用いてTIP48/TIP49複合体のATPaseアッセイを行った。ヒトTIP48およびTIP49のDNAはOpen biosystems社から購入した。購入したDNAを用い、PCR法にてクローニングしたヒトTIP48、およびTIP49 cDNAを、大腸菌発現用プラスミドに組み込み、大腸菌内でそれぞれ発現させることにより、rTIP48、およびrTIP49を得た。

[0485] 試験化合物をDMSOを用いて10mMになるように溶解した。溶解した溶液を、10mMから4倍希釈で10段階の濃度にDMSOを用いて希釈した。

[0486] 2xアッセイバッファー(100mM Tris-HCl、pH7.5、100mM NaCl、40mM MgCl₂、2mM DTT、20μM ATP、0.2mg/mL BSA)を384ウェルのアッセイプレートの各ウェルに24.5μLずつ分注した。

[0487] 試験化合物溶液を各ウェルに1μLずつ分注し、次いで、各ウェルの溶液をプレートミキサーを用いて混和した。

[0488] rTIP48およびrTIP49を滅菌水を用いて50μg/mLの濃度に希釈した。希釈した溶液を384ウェルのアッセイプレートの各ウェルに24.5μLずつ分注し、次いで、各ウェルの溶液をプレートミキサーを用いて混和した(終濃度24.5μg/mL)(各試験化合物溶液の濃度: 200μM、50μM、12.5μM、3.12μM、0.78μM、0.20μM、0.049μM、0.012μM、0.003μM、0.0007μM。DMSO濃度 2%)。

[0489] プレートミキサーを用いて混和した後、アッセイプレートを室温で1.5時間静置した。

[0490] 各ウェルの溶液5μLを白色のアッセイプレートに移し、ADP-Glo Kinase Assay(PROMEGA、カタログ番号V9101)

よりADP-Glo Reagentを各ウェルに5 μ Lずつ分注し、反応を停止させた後に、室温で40分間静置した。更に、Kinase Detection Reagentを各ウェルに5 μ Lずつ分注し、室温で30分間静置した後、プレートリーダーで発光量を計測した。

ATPase阻害活性は次式で算出した。

[0491] 試験化合物およびTIP48/TIP49複合体を添加したウェルの発光量をAとし、TIP48/TIP49複合体のみを添加したウェルの発光量をBとし、試験化合物およびTIP48/TIP49複合体のいずれも添加していないウェルの発光量をCとし、以下の計算式により試験化合物添加群と試験化合物非添加群との比(T/C値)を求めた。

[0492] $T/C = 100 \times [(A - C) / (B - C)]$

系列希釈された被験化合物の各濃度とその濃度におけるATPase阻害活性(%)を用いて、最適な曲線をGraphPad Prism 4で計算し、ATPase活性が50%阻害される濃度(IC50値)を算出し、表56に示した。

[0493] [試験例2]

RAMOS細胞を用いた細胞増殖抑制試験

細胞増殖抑制試験は、ヒトリリンパ腫細胞株RAMOS細胞を被験化合物で一定期間処理した後、MTTアッセイまたはCellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega社製、以下ATPアッセイ)によって生細胞数を測定することで実施した。

[0494] MTTアッセイ

RAMOS細胞を培地(10%牛胎児血清を含むRPMI 1640培地)に懸濁し、96ウェルのマルチウェルプレートに5000細胞/150 μ L/ウェルで播種した。被験化合物をDMSOに溶解し、これを培地で希釈して検体溶液とした(DMSO濃度 1%以下)。次いで、被験化合物を添加していない培地または検体溶液を、各ウェルに50 μ Lずつ添加した。MT

Tアッセイを、検体溶液またはDMSO希釈液を細胞に添加した当日と、検体溶液または培地を細胞に添加し、37℃、5% CO₂で3日間培養した後に実施した。MTTアッセイは以下のように実施した。

[0495] リン酸緩衝液 (Dulbecco's Phosphate-buffered Salines) を用いて5mg/mLのMTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド, Sigma, M-2128) 溶液を作製し、このMTT溶液を20μLずつ各ウェルに添加した。その後、プレートに37℃、5% CO₂で4時間培養した。プレートを1200rpmで5分間遠心処理した後、培養上清をディスペンサーにて吸引除去した。DMSOを各ウェルに150μLずつ添加し、生成されたフォルマザンを溶解した。プレートミキサーを用いてプレートを撹拌することにより、各ウェルの発色を均一にした。各ウェルの吸光度をOD_{540nm}、reference 660nmの条件下、プレートリーダーを用いて測定した。

生細胞数と吸光度 (以下、OD値とする) が相関することが確認されているため、下式で細胞増殖率を算出した。被験化合物添加ウェルの細胞増殖率 (T/C%) = 100 × [(B - C) / (A - C)] A: 被験化合物を含まないウェルのOD値 (培養最終日) B: 被験化合物を含むウェルのOD値 (培養最終日) C: 被験化合物と細胞接触開始時点のウェルのOD値 (細胞播種当日)

被験化合物の各濃度におけるT/C%を求め、50%を挟む2点の増殖率と濃度から50%の増殖率を与える被験化合物の濃度を50%増殖抑制濃度 (GI50) 値として算出し、表56に示した。

A TPアッセイ

予め所定の濃度に調製した化合物を入れた384ウェルプレートにRAMOS細胞を384ウェルプレートの1ウェルあたり4000細胞/40μL/ウェルとなるように播種した。細胞播種後、37℃、5% CO₂で3日間培養した。細胞播種当日および培養最終日に、細胞生存率を測定するため

、培養液の1／4量にあたるCellTiter-Glo試薬を添加し、室温で2分間攪拌した後、プレートリーダーで発光量を計測した。細胞生存率は次式で算出した。

[0496] 生細胞数と発光量が相関することが確認されているため、下式で細胞増殖率を算出した。被験化合物添加ウェルの細胞増殖率（ $T/C\%$ ） $= 100 \times [(B - C) / (A - C)]$ A：被験化合物を含まないウェルの発光量（培養最終日） B：被験化合物を含むウェルの発光量（培養最終日） C：被験化合物と細胞接触開始時点のウェルの発光量（細胞播種当日）
被験化合物の各濃度における $T/C\%$ を求め、50%を挟む2点の増殖率と濃度から50%の増殖率を与える被験化合物の濃度をGI50値として算出し、表56に示した。

[0497]

[表56-1]

実施例 No.	TIP48/TIP49 IC50 (μ M)	Ramos GI50 (MTT) (μ M)	Ramos GI50 (ATP) (μ M)
1	0.17	—	0.13
2	0.16	—	0.25
3	0.054	0.85	—
4	0.048	0.17	—
5	0.17	0.18	—
6	0.15	0.17	—
7	0.11	0.47	—
8	0.096	0.17	—
9	0.21	0.48	—
10	0.014	0.045	—
11	0.053	0.053	0.15
12	0.062	0.035	0.14
13	0.082	0.11	0.61
14	0.041	0.032	0.13
15	0.076	—	0.57
16	0.068	—	0.57
17	0.060	0.13	—
18	0.065	0.55	—
19	0.063	0.15	—
20	0.065	0.19	—
21	0.11	0.92	—
22	0.11	0.46	—
23	0.11	0.27	—
24	0.38	0.48	—
25	0.14	0.49	—
26	0.033	—	0.13
27	0.048	—	0.13
28	0.048	—	0.20
29	0.048	—	0.15
30	0.094	—	0.48
31	0.052	—	0.17
32	0.13	—	1.3
33	0.063	0.13	—
34	0.056	—	0.47
35	0.026	0.098	—
36	0.024	—	0.12
37	0.038	—	0.12

[0498]

[表56-2]

38	0.077	—	0.21
39	0.082	0.099	0.24
40	0.033	0.027	0.12
41	0.020	—	0.098
42	0.080	—	0.15
43	0.060	—	0.19
44	0.15	—	0.47
45	0.077	—	0.48
46	0.081	—	0.47
47	0.037	—	0.25
48	0.061	—	0.16
49	0.069	—	0.16
50	0.050	—	0.21
51	0.071	—	0.14
52	0.036	—	0.12
53	0.063	—	0.24
54	0.094	—	0.14
55	0.043	—	0.17
56	0.040	—	0.12
57	0.070	—	0.19
58	0.058	—	0.11
59	0.034	—	0.15
60	0.094	—	0.37
61	0.052	—	0.39
62	0.15	—	0.50
63	0.029	0.10	—
64	0.099	—	0.19
65	0.044	—	0.20
66	0.058	—	0.16
67	0.036	—	0.15
68	0.070	—	0.14
69	0.065	—	0.16
70	0.084	—	0.16
71	0.090	—	0.42
72	0.080	—	0.51
73	0.048	—	0.31
74	0.18	—	0.47
75	0.099	—	0.27
76	0.068	—	0.59
77	0.092	—	0.80
78	0.070	—	0.48

[0499]

[表56-3]

79	0.051	—	0.14
80	0.14	—	0.17
81	0.21	—	0.41
82	0.049	—	0.37
83	0.065	—	0.49
84	0.080	—	0.17
85	0.11	—	0.30
86	0.090	—	0.18
87	0.052	—	0.12
88	0.033	0.061	—
89	0.090	—	0.17
90	0.028	—	0.14
91	0.11	—	0.18
92	0.026	—	0.56
93	0.025	0.055	—
94	0.087	0.073	—
95	0.059	0.18	—
96	0.035	0.12	—
97	0.10	1.0	—
98	2.2	9.6	—
99	0.26	0.40	—
100	0.095	0.86	—
101	0.45	3.2	—
102	0.15	0.78	—
103	0.17	1.4	—
104	0.25	1.3	—
105	0.026	0.074	—
106	0.035	0.10	—
107	0.066	0.19	—
108	0.19	0.74	—
109	0.20	0.20	—
110	0.033	0.12	—
111	0.044	0.090	—
112	0.15	0.68	—
113	0.039	0.047	0.13
114	0.031	0.042	0.14
115	0.041	—	0.13
116	0.014	—	0.14
117	0.041	0.11	—
118	0.065	0.23	0.64
119	0.095	0.27	—

[0500]

[表56-4]

120	0.024	0.051	—
121	0.061	0.14	—
122	0.46	—	0.14
123	0.039	—	0.12
124	0.038	—	0.14
125	0.036	—	0.14
126	0.056	—	0.58
127	0.055	—	0.13
128	0.19	0.59	—
129	0.052	—	0.19
130	0.054	—	0.064
131	0.062	—	0.13
132	0.10	—	0.12
133	0.081	—	0.50
134	0.22	0.80	—
135	0.10	0.12	—
136	0.31	1.7	—
137	0.038	0.048	—
138	0.18	0.33	—
139	0.025	0.065	—
140	0.25	0.24	—
141	0.16	0.23	—
142	0.061	0.18	—
143	0.26	1.2	—
144	1.5	11	—
145	0.042	0.77	—
146	0.45	1.3	—
147	0.081	0.040	—
148	0.083	—	0.23
149	0.10	0.19	—
150	0.11	0.35	—
151	0.040	0.13	—
152	0.057	0.081	—
153	0.098	0.21	—
154	0.082	0.11	—
155	0.059	0.059	0.19
156	0.048	0.10	—
157	0.14	0.12	0.43
158	0.033	—	0.31
159	0.077	—	0.84
160	0.20	0.99	—

[0501] [試験例3]

細胞増殖抑制試験

細胞増殖抑制試験は、培養癌細胞株を試験化合物で一定期間処理した後、Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega社製) によって生細胞数を測定することで実施した。

[0502] 予め所定の濃度に調製した化合物を入れた384ウェルプレートに以下の細胞を播種した。

[0503] ヒト膀胱癌細胞株T24、ヒト乳癌細胞株MDA-MB-468、MCF7、HCC1954、MDA-MB-231、CAL-51、SK-BR-3、BT-20およびBT-474、ヒト脳腫瘍およびCNS (Central Nerve System) 細胞株D283 Med、A-172、U251およびU-138 MG、ヒト大腸癌細胞株HCT 116、RKO、COLO 205、SW620、HT-29、HCT-15およびSW948、ヒト卵巣癌細胞株OVCAR-5、RL952、ES-2、SK-OV-3およびAN3CA、ヒト胃癌細胞株SNU-1、NCI-N87およびMKN45、ヒト頭頸部癌細胞株FaDu、ヒト腎臓癌細胞株786-O、A-498およびACHN、ヒト白血病細胞株MOLT-3、Kasumi-1、MOLT-4、NALM-6、MV-4-11、CCRF-CEMおよびK-562、ヒト多発性骨髄腫細胞株RPMI 8226およびU266B1、ヒトリンパ腫細胞株RAMOS、OCI-LY7、KARPAS 422およびDOHH-2、ヒト肝臓癌細胞株Hep G2およびHUH-7、ヒト肺癌細胞株COR-L23、NCI-H460、CALU-6、NCI-H1975、DMS 273、A549およびNCI-H146、ヒト膵臓癌細胞株BxPC-3、CAPAN-2およびPANC-1、ヒト前立腺癌細胞株DU 145およびPC-3、ヒト皮膚癌細胞株A-431、COLO 829、A375およびSK-MEL-28、ヒト骨軟部腫瘍細胞株HT-1080、U2 OSおよびSJSA-1を384ウェルプレートの1ウェルあたり各々200から4000個となるように播種した。

細胞播種後、37℃、5%CO₂下での培養を3日間した。細胞播種当日お

よび培養最終日に、細胞生存率を測定するため、培養液の1／4量にあたるCellTiter-Glo試薬を添加し、室温で2分間攪拌した後、プレートリーダーで発光量を計測した。

細胞生存率は次式で算出した。

[0504] 生細胞数と発光量が相関することが確認されているため、下式で細胞増殖率を算出した。被験化合物添加ウエルの細胞増殖率 ($T/C\%$) = $100 \times [(B - C) / (A - C)]$ A : 被験化合物を含まないウエルの発光量 (培養最終日) B : 被験化合物を含むウエルの発光量 (培養最終日) C : 被験化合物と細胞接触開始時点のウエルの発光量 (細胞播種当日)

さらに、系列希釈された被験化合物の各濃度における $T/C\%$ を求め、50%を挟む2点の増殖率と濃度から50%の増殖率を与える被験化合物の濃度をGI50値として算出し、表57に示した。

[0505]

[表57-1]

癌腫	細胞株	実施例 68 (μ M)	実施例 73 (μ M)	実施例 113 (μ M)
膀胱癌	T24	0.65	0.85	0.49
乳癌	MDA-MB-468	0.17	0.51	0.32
	MCF7	0.53	0.98	0.75
	HCC1954	0.34	0.92	0.72
	MDA-MB-231	0.35	0.89	0.77
	CAL-51	0.80	1.3	0.62
	SK-BR-3	0.52	1.0	0.65
	BT-20	0.59	1.3	0.85
	BT-474	1.9	5.0	25
脳腫瘍	D283 Med	0.13	0.31	0.23
Central Nerve System	A-172	0.38	0.60	0.49
	U251	0.44	0.98	0.80
	U-138 MG	0.67	1.0	1.0
大腸癌	HCT 116	0.18	0.46	0.23
	RKO	0.24	0.57	0.31
	COLO 205	0.31	0.85	0.72
	SW620	0.84	1.6	0.91
	HT-29	0.51	1.2	0.92
	HCT-15	2.7	4.0	0.80
	SW948	3.9	4.2	1.4
卵巢癌	OVCAR-5	0.54	0.75	0.57
	RL952	0.53	0.89	0.87
	ES-2	0.48	0.90	0.75
	SK-OV-3	0.51	0.98	0.7
	AN3CA	0.74	2.2	1.4
胃癌	SNU-1	0.23	0.71	0.58
	NCI-N87	0.27	0.66	0.53
	MKN45	0.48	1.1	1.0
頭頸部癌	FaDu	0.21	0.46	0.35
腎臓癌	786-0	0.68	0.92	0.32
	A-498	0.54	0.94	0.43
	ACHN	1.8	2.5	0.97

[0506] [表57-2]

白血病	MOLT-3	0.11	0.19	0.15
	KASUMI-1	0.14	0.24	0.23
	MOLT-4	0.13	0.18	0.16
	NALM-6	0.13	0.33	0.27
	MV-4-11	0.21	0.49	0.40
	CCRF-CEM	0.22	0.59	0.53
	K-562	0.24	0.56	0.63
多発性骨髄腫	RPMI 8226	0.14	0.18	0.16
	U266B1	0.22	0.62	0.44
リンパ腫	RAMOS	0.13	0.22	0.16
	OCI-LY7	0.13	0.37	0.15
	KARPAS 422	0.20	0.35	0.45
	DOHH-2	0.24	0.63	0.46
肝臓癌	Hep G2	0.58	1.1	0.38
	HUH-7	0.67	0.90	0.36
肺癌	COR-L23	0.20	0.55	0.42
	NCI-H460	0.31	0.73	0.55
	CALU-6	0.43	0.78	0.68
	NCI-H1975	0.49	0.90	0.81
	DMS 273	0.31	0.78	0.54
	A549	0.91	2.0	1.1
	NCI-H146	1.1	2.7	2.0
膵臓癌	BxPC-3	0.22	0.44	0.37
	CAPAN-2	0.64	0.98	0.75
	PANC-1	0.90	2.0	1.2
前立腺癌	DU 145	0.53	1.1	0.65
	PC-3	1.4	1.5	1.4
皮膚癌	A-431	0.21	0.54	0.39
	COLO 829	0.20	0.48	0.35
	A375	0.28	0.56	0.26
	SK-MEL-28	0.59	0.92	0.80
骨軟部腫瘍	HT-1080	0.22	0.52	0.35
	U2 OS	0.53	0.92	0.64
	SJSA-1	0.75	1.3	0.87

[0507] [試験例4]

被験化合物の *in vivo* 試験：マウス皮下移植モデルを用いた抗腫瘍試験

リンパ腫株 RAMOS 細胞を培養フラスコ内で懸濁後、遠心し、上清を除去した。細胞を PBS (Phosphate Buffered Saline、ライフテクノロジーズ社) で 2 回洗浄したあと、PBS に懸濁し、6 週齢の SCID マウス (FOX CHASE SCID C. B. 17/lcr-scid/scidJcl、日本クレア株式会社) に 1×10^7 細胞/マウスで右腋窩部皮下に移植した。推定腫瘍体積 (長径 $\times$ 短径 $\times$ 短径 $\div 2$) が $200 - 350 \text{ mm}^3$ となる担癌マウスを用いて、推定腫瘍体積の平均値について陰性対照群と有意差が無いように担癌マウスを分配して試験を行った。実施例 113 の化合物を溶媒 (EtOH/DMA/Solutol HS-15/PEG400/5% HMPC) にて懸濁し、25、50、100、200 mg/kg で一日二回 (BID)、4 日間連続経口投与した翌日に腫瘍径を測定した。

肝臓癌株 HUH-7 細胞をトリプシン処理して培養フラスコより剥がした後、10% FBS 含有 RPMI 1640 培地に懸濁後遠心し、上清を除去した。細胞を PBS で 2 回洗浄したあと BD マトリゲル基底膜マトリックス (BD Biosciences 社製) に懸濁し、6 週齢のヌードマウス (CAn N. Cg-Foxn1[nu]/Cr1Cr1j[Foxn1nu/Foxn1nu]、日本チャールス・リバー株式会社) に 5×10^6 細胞/マウスで右腋窩部皮下に移植した。推定腫瘍体積 (長径 $\times$ 短径 $\times$ 短径 $\div 2$) が $70 - 180 \text{ mm}^3$ となる担癌マウスを用いて、推定腫瘍体積の平均値について陰性対照群と有意差が無いように担癌マウスを分配して試験を行った。実施例 113 の化合物を溶媒 (EtOH/DMA/Solutol HS-15/PEG400/5% HMPC) にて懸濁し、75、150 mg/kg で一日二回 (BID)、4 日間連続経口投与した。最終投与日から 3 日後に腫瘍径を測定した。

肺癌株COR-L23細胞をトリプシン処理して培養フラスコより剥がした後、10% FBS含有RPMI 1640培地に懸濁後遠心し、上清を除去した。細胞を同培地で2回洗浄したあと、PBSに懸濁し、6週齢のヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu、日本クレア株式会社）に 5×10^6 細胞/マウスで右腋窩部皮下に移植した。推定腫瘍体積（長径 $\times$ 短径 $\times$ 短径 $\div 2$ ）が100–150 mm³となる担癌マウスを用いて、推定腫瘍体積の平均値について陰性対照群と有意差が無いように担癌マウスを分配して試験を行った。実施例113の化合物を溶媒（EtOH/DMA/Soluto I HS-15/PEG400/5% HMPC）にて懸濁し、75、150、300 mg/kgで一日一回（QD）、4日間連続経口投与した翌日に腫瘍径を測定した。

皮膚癌株A375細胞をトリプシン処理して培養フラスコより剥がした後、10% FBS含有DMEM培地（ライフテクノロジーズ社）に懸濁後遠心し、上清を除去した。細胞を同培地で2回洗浄したあと、PBSに懸濁し、6週齢のヌードマウス（BALB/cAJcl-nu/nu、日本クレア株式会社）に 3×10^6 細胞/マウスで右腋窩部皮下に移植した。推定腫瘍体積（長径 $\times$ 短径 $\times$ 短径 $\div 2$ ）が75–150 mm³となる担癌マウスを用いて、推定腫瘍体積の平均値について陰性対照群と有意差が無いように担癌マウスを分配して試験を行った。実施例113の化合物を溶媒（EtOH/DMA/Soluto I HS-15/PEG400/5% HMPC）にて懸濁し、50、100、200 mg/kgで一日二回（BID）、4日間連続経口投与した翌日に腫瘍径を測定した。

[0508] 上記試験においても腫瘍増殖阻害率は次式により算出し、表に示した。

[0509] 腫瘍増殖阻害率（%）（ $= 100 - \left(\frac{\text{試験化合物投与群の腫瘍体積の平均値}}{\text{溶媒投与群の腫瘍体積の平均値}} \right) \times 100$ ）結果を表58に示す。

[0510]

[表58]

癌腫	細胞株	単回投与量 (mg/kg)	腫瘍増殖阻害率 (%)
リンパ腫	RAMOS	200	75
		100	72
		50	56
		25	35
肝臓癌	HUH-7	150	63
		75	46
皮膚癌	A375	200	86
		100	61
		50	19
肺癌	COR-L23	300	81
		150	52
		75	39

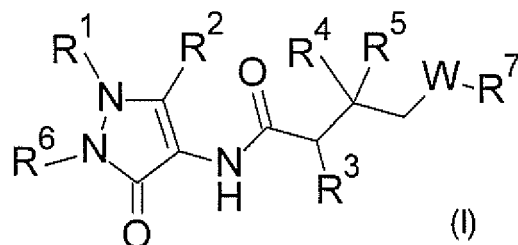
産業上の利用可能性

[0511] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた T I P 4 8 / T I P 4 9 複合体の A T P a s e 活性の阻害作用を有するため、腫瘍に対する治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

R^1 は、水素原子、下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、または下記A群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $-CR^{21}R^{22}- (CR^{23}R^{24})_m - (CR^{25}R^{26})_n - (CR^{27}R^{28})_q - R^{29}$ を示し、

m 、 n 、および q は、それぞれ独立に、0もしくは1の整数を示し、

(ここで、 m が0を示す場合には、 n および q は0を示し、 n が0を示す場合には、 q は0を示す)

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、および R^{28} は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示すか、または、

R^{21} と R^{22} 、 R^{23} と R^{24} 、 R^{25} と R^{26} 、および R^{27} と R^{28} は、それぞれ独立に、オキソ基を形成してもよく、

R^{29} は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $-NR^{291}R^{292}$ 、 $-OR^{293}$ 、 $-COR^{294}$ 、または $-SO_2R$

²⁹⁴を示し、

R^{291} 、および R^{292} は、それぞれ独立に、水素原子、1乃至3個のハロゲン原子によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または下記B群から独立に選択される置換基をベンゼン環上に1乃至3個有していてもよいフェニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^{293} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環基、および該5員もしくは6員の脂肪族複素環基は、1乃至3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されていてもよく、

R^{294} は、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいフェニル基、 $-NR^{296}R^{297}$ 、または $-OR^{293}$ を示し、

R^{296} および R^{297} は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、または下記B群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、または、

R^{296} および R^{297} は、 R^{296} と R^{297} が一緒になって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい3員乃至6員の脂肪族複素環を形成してもよく、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ま

たはC₁～C₆アルコキシ基を示し、

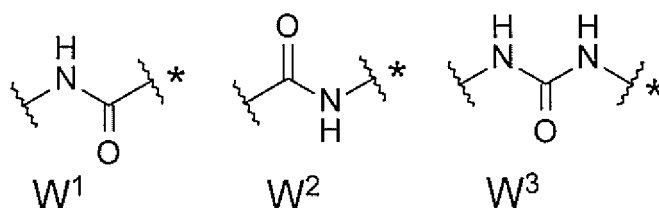
R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子を1乃至3個有していてもよいC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、またはC₁～C₆アルキルカルボニルオキシ基を示すか、または、

R⁴およびR⁵は、R⁴とR⁵が一緒になって、3員乃至6員のシクロアルキル環、または、

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、

Wは、下記W¹乃至W³

[化2]



のいずれかを示し（*はR⁷に結合する）、

R⁶は、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至5個有していてもよいフェニル基、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよいC₃～C₇シクロアルキル基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環は、下記D群から独立に選択される置換基を1乃至4個有していてもよく、

R⁷は、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至5個有していてもよいフェニル基、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至7個有していてもよいナフチル基、窒素原子、酸素原子、および硫黄

原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい8員乃至10員の二環性の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい8員乃至10員の二環性の環の一部が不飽和である脂肪族複素環基を示し、

該5員もしくは6員の芳香族複素環基、該8員乃至10員の二環性の芳香族複素環基、および該二環性の環の一部が不飽和である脂肪族複素環基は、下記C群から独立に選択される置換基を1乃至4個有していてもよい。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

A群：水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい5員もしくは6員の脂肪族複素環基

B群：ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

C群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有していてもよい3員乃至6員の脂肪族複素環基と結合しているオキシ基

D群：ハロゲン原子、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

[請求項2] 前記式 (1) において、

R^1 が、水素原子、水酸基および $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基からなる群から独立に選択される置換基を 1 乃至 3 個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項3] 前記式 (1) において、

R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $-CR^{21a}R^{22a}-(CR^{23a}R^{24a})_{ma}-(CR^{25a}R^{26a})_{na}-(CR^{27a}R^{28a})_{qa}-R^{29a}$ を示し、

ma 、 na 、および qa は、それぞれ独立に、0 もしくは 1 の整数を示し、

(ここで、 ma が 0 を示す場合には、 na および qa は 0 を示し、 na が 0 を示す場合には、 qa は 0 を示す)

R^{21a} 、 R^{22a} 、 R^{23a} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 、 R^{26a} 、 R^{27a} 、および R^{28a} は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し、

R^{29a} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $-NR^{291a}R^{292a}$ 、 $-COR^{294a}$ を示し、

R^{291a} および R^{292a} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子および水酸基からなる群から独立に選択される置換基を 1 乃至 3 個有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子を示し、

R^{294a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $-NR^{296a}R^{297a}$ を示し、

R^{296a} および R^{297a} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示すか、または、

R^{296a} および R^{297a} は、 R^{296a} と R^{297a} が一緒になって、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 個有していてもよい 3 員乃至 6 員の脂肪

族複素環を形成してもよい、

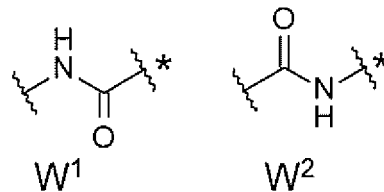
請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項4]

前記式 (I) において、

W が、下記 W¹ もしくは W²

[化3]



のいずれかを示す (*は R⁷ に結合する)

請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項5]

前記式 (I) において、

R⁶ が、フェニル基、またはピリジル基を示す、

請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

該フェニル基および該ピリジル基は、下記 E 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい

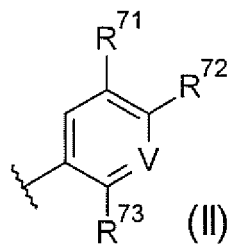
E 群：ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆アルコキシ基

[請求項6]

前記式 (I) において、

R⁷ が、下記式 (II)

[化4]



(式中、

R^{71} は、ハロゲン原子を示し、

R^{72} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R^{73} は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基を示し、

Vは、窒素原子、または CR^{74} を示し、

R^{74} は、水素原子を示すか、または、

R^{73} と R^{74} が一緒になって、ピリジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、オキサゾール環、またはフラン環を形成してもよく、

該ピリジン環、該モルホリン環、該テトラヒドロフラン環、該テトラヒドロピラン環、該ジオキサン環、該オキサゾール環、および該フラン環は、下記F群から独立に選択される置換基を環状に1もしくは2個有していてもよい。)

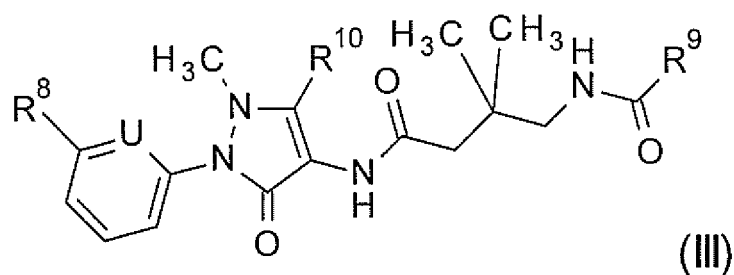
で表される請求項1乃至5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理許容される塩。

F群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

[請求項7]

一般式 (I I I)

[化5]



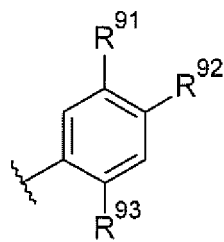
[式中、

R^8 は、水素原子、またはメチル基を示し、

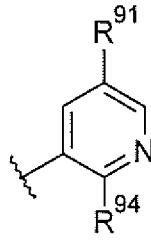
Uは、CH、または窒素原子を示し、

R^9 は、下記式 (VII) 乃至 (IX)

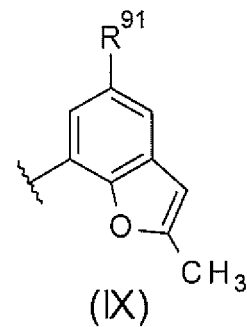
[化6]



(VII)



(VIII)



(IX)

のいずれかを示し、

(式中、

R^{91} は、ハロゲン原子を示し、

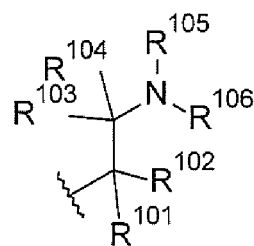
R^{92} は、水素原子、またはハロゲン原子を示し、

R^{93} は、メトキシ基、エトキシ基、または2-メトキシエトキシ基を示し、

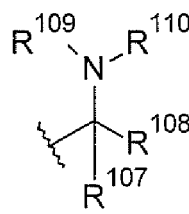
R^{94} は、メトキシ基、またはエトキシ基を示す)

R^{10} は、メチル基、または下記式 (IV) 乃至 (VI)

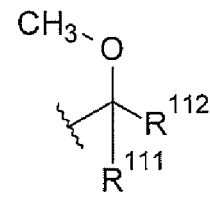
[化7]



(IV)



(V)



(VI)

のいずれかを示し、

(式中、

R^{101} および R^{102} は、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、また

はメトキシ基を示し、

R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} 、 R^{111} 、および R^{112} は、それぞれ独立に、水素原子、またはメチル基を示す)]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項8] 下記群から選ばれるいずれか1の化合物またはその薬理上許容される塩。

(+) - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 4 - ({ 1 - メチル - 5 - [1 - (メチルアミノ) エチル] - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - 2 - エトキシピリジン - 3 - カルボキシアミド、

(-) - 5 - クロロ - N - [2 , 2 - ジメチル - 4 - ({ 1 - メチル - 5 - [1 - (メチルアミノ) エチル] - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アミノ) - 4 - オキソブチル] - 2 - エトキシピリジン - 3 - カルボキシアミド、

5 - クロロ - N - [4 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソブチル] - 2 - エトキシベンズアミド、

5 - クロロ - N - [4 - ({ 5 - [(1 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソブチル] - 2 - エトキシベンズアミド、

5 - クロロ - N - [4 - ({ 5 - [(1 R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 1 - メチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アミノ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソブチル] - 2 - エトキシピリジン - 3 - カルボキシアミド、

5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド、

5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(1S)-1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド、

5-クロロ-2-エトキシ-4-フルオロ-N-(4-{[5-(1R)-1-メトキシエチル)-1-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-4-オキソブチル)ベンズアミド

[請求項9] 請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項10] 請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするTIP48/TIP49複合体のATPass活性阻害剤。

[請求項11] 請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

[請求項12] 腫瘍が、膀胱癌、乳癌、脳腫瘍、大腸癌、卵巣癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、または骨軟部腫瘍である、請求項11の抗腫瘍剤。

[請求項13] 請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、TIP48/TIP49複合体の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

[請求項14] 請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、TIP48/TIP49複合体のATP

a s e 活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤

。